

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ  
ИССЛЕДОВАНИЯ  
АНТИДЕПРЕССАНТОВ**

**ЛЕНИНГРАД 1968**







Министерство здравоохранения РСФСР  
ЛЕНИНГРАДСКИЙ  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ  
им. В. М. БЕХТЕРЕВА

---

Труды института  
том XLV

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Под редакцией *И. П. Лапина*

Ленинград  
1968



Труды Ленинградского научно-исследовательского  
психоневрологического института имени В. М. Бехтерева  
под общей редакцией М. М. Кабанова

Сборник содержит статьи по трем проблемам фармакологического исследования антидепрессантов группы имипрамина (имизина, тофранила, мелипрамина): методике выявления специфической активности (то есть отграничения антидепрессантов от других препаратов), связи между химическим строением и фармакологической активностью и локализации основных эффектов.

В статьях описаны простые и быстрые тесты для отграничения антидепрессантов от близких к ним холинолитиков и нейролептиков. Приведены данные о значении отдельных элементов строения антидепрессантов (боковой цепи, пространственной конфигурации). Сообщается экспериментальный материал об участии различных мозговых структур (миндалевидного комплекса, гипоталамуса и др.) в эффектах имипрамина и аминазина.

Сборник рассчитан на фармакологов, психофармакологов, психиатров.

V. M.



Ministry of Health of the RSFSR  
V. M. BEKHTEREV LENINGRAD PSYCHONEUROLO-  
GICAL RESEARCH INSTITUTE

Proceedings of the Institute  
Vol. XLV

# Experimental Studies on Antidepressants

Edited by *I. P. Lapin*

Leningrad  
1968



This volume contains articles devoted to three problems of pharmacological studies on imipramine-like antidepressants: methods of testing the specific activity (i. e. differentiation of antidepressants from similar drugs — cholinolytics and neuroleptics), structure-activity relationships and localization of some effects in the brain.

Simple and rapid tests are described to differentiate antidepressants, cholinolytics and neuroleptics on mice and rats. Data are reported on the role of various elements of the chemical structure of antidepressants (side chain, stereoconfiguration). There is also experimental material on the involvement of some brain structures (amygdaloid complex, hypothalamus etc.) into effects of imipramine and chlorpromazine.

This book is intended for pharmacologists, psychopharmacologists, psychiatrists.

С  
Предисло  
Методика  
ских ант

Л а п и н  
крыс п  
перед г  
римент  
ворезер  
трицикл  
сантов

Щ е л к у  
чение  
нейроле  
тестов  
морфин

Щ е л к у  
п и н И  
эффект  
ных пр  
тесты  
антидеп  
тиков и

Щ е л к у  
новая  
как тес  
антидеп  
литиков

В и н о г р  
дамиле  
имипрам  
тельность  
реотипи  
тельном

Связь меж  
макологич  
трициклич  
близки

Щ е л к у  
н е р И.  
кологиче  
некотор  
водных  
качестве  
депресса

Л а п и н  
н о в Е.  
ния бо  
пропион  
иминоди  
тиазина  
гической



## СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие . . . . .	7
Методика оценки трициклических антидепрессантов на животных	
Лапин И. П. Преимущество крыс перед мышами и птоза перед гипотермией при экспериментальной оценке противорезерпинового действия трициклических антидепрессантов . . . . .	11
Щелкунов Е. Л. Разграничение антидепрессантов и нейролептиков с помощью тестов фенаминовой и апоморфиновой стереотипий . . . . .	24
Щелкунов Е. Л. и Лапин И. П. Гипотермические эффекты резерпиноподобных препаратов у мышей как тесты для разграничения антидепрессантов, холинолитиков и нейролептиков . . . . .	46
Щелкунов Е. Л. Апоморфинная гипотермия у мышей как тест для разграничения антидепрессантов и холинолитиков . . . . .	62
Виноградов В. В. Влияние дамилена (амитриптилина) и имипрамина на продолжительность фенаминовой стереотипии у крыс при длительном применении . . . . .	78
Связь между строением и фармакологической активностью трициклических соединений, близких к имипрамину	
Щелкунов Е. Л. и Лернер И. М. Синтез и фармакологическое исследование некоторых ацильных производных 2-хлорфенотиазина в качестве потенциальных антидепрессантов . . . . .	89
Лапин И. П. и Щелкунов Е. Л. О значении строения боковой цепи аминокпропионильных производных иминодибензила и хлорфенотиазина для их фармакологической активности . . . . .	130

## CONTENTS

Methods of testing of tricyclic antidepressants on animals	
Lapin I. P. Evidences for preference rats vs. mice and ptosis vs hypothermia for testing the antireserpine action of tricyclic antidepressants. . . . .	23
Schelkunov E. L. Tests of amphetamine and apomorphine stereotypes in differentiating antidepressants and neuroleptics. . . . .	44
Schelkunov E. L., Lapin I. P. Hypothermic effects of reserpine-like drugs in mice as tests to differentiate antidepressants, cholinolytics and neuroleptics . . . . .	60
Schelkunov E. L. Apomorphine hypothermia in mice as test to differentiate antidepressants and cholinolytics. . . . .	76
Vinogradov V. V. Effect of chronic damilen (amitriptyline) and imipramine on the duration of amphetamine stereotypy. . . . .	86
Structure-activity relationships among tricyclic imipraminelike compounds	
Schelkunov E. L., Lerner I. M. Synthesis and pharmacological studies of some acyclic derivatives of 2-chlorphenothiazine as potential antidepressants. . . . .	128
Lapin I. P., Schelkunov E. L. On the role of structure of the side chain of aminopropionylic derivatives of iminodibenzyl and chlorphenothiazine for their pharmacological activity. . . . .	163



Лапин И. П., Эйгес Ц. А.,  
Квитко И. Я. Сравнитель-  
ная центральная нейротроп-  
ная активность нескольких  
аминопропильных и амино-  
пропионильных производных  
дифениламина с различной  
пространственной configura-  
цией . . . . . 165

Виноградов В. В. и Кры-  
лов С. С. Фармакологиче-  
ская характеристика некото-  
рых соединений, близких по  
строению к дамилену (ами-  
триптилину) . . . . . 186

Влияние имипрамина, амина-  
зина и близких им препаратов  
на физиологические характе-  
ристики некоторых структур  
мозга

Левтова Ф. А. и Сле-  
зин В. Б. Влияние имипра-  
мина и аминазина на пове-  
денческие реакции при раз-  
дражении и самораздраже-  
нии некоторых подкорковых  
образований головного моз-  
га кошек . . . . . 199

Алликметс Л. Х., Ва-  
хинг В. А., Лапин И. П.  
Различное влияние имипра-  
мина и амизила на эффекты  
микроинъекций ацетилхолина  
и серотонина в миндалевид-  
ный комплекс кошки . . . 229

Левтова Ф. А. Влияние ими-  
прамина и аминазина на со-  
отношение оборонительного  
компонента реакции пищева-  
го выбора и двигательного  
оборонительного условного  
рефлекса у собак . . . . 240

Прахье И. В., Лапин И. П.,  
Хаунина Р. А. Влияние  
антидепрессантов на судорож-  
ные аудиогенные припад-  
ки у крыс . . . . . 273

Lapin I. P., Eiges C. A.,  
Kvitko I. Ya. Comparative  
central neurotropic activity of  
some aminopropyl and ami-  
nopropionyl derivatives of  
diphenylamine with different  
stereoconfiguration. . . . . 184

Vinogradov V. V., Kry-  
lov S. S. Pharmacological  
characteristics of some com-  
pounds related to damilen  
(amitriptyline). . . . . 195

Effects of imipramine, chlorpro-  
mazine and related drugs on  
physiological characteristics of  
some brain structures

Levtova F. A., Slesin V. B.  
Effect of imipramine and  
chlorpromazine on behavioral  
reactions produced by stimu-  
lation and selfstimulation of  
some subcortical structures of  
the cat brain. . . . . 228

Allikmets L. H., Va-  
hing V. A., Lapin I. P.  
Dissimilar influences of im-  
pramine and benactyzine on  
effects of microinjections of  
acetylcholine and serotonin  
into amygdaloid complex in  
cats. . . . . 238

Levtova F. A. Effect of imi-  
pramine and chlorpromazine  
on the ratio of defensive com-  
ponent of alimentary preferen-  
ce reaction and motor defensi-  
ve conditioned reflex in dogs. 272

Prakhie I. I., Lapin I. P.,  
Khaunina R. A. Influence  
of antidepressants on audioge-  
nic seizures in rats. . . . 282



## Предисловие

Исследования по фармакологии эталона антидепрессантов — имипрамина (имизина, тофранила, мелипрамина) и других трициклических препаратов его группы, выполненные сотрудниками отдела психофармакологии в 1961—63 гг., были объединены предыдущим сборником («Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний», Л., 1966). Экспериментальный материал, полученный за последние годы в отделах психофармакологии и нейрофизиологии, а также в лабораториях других институтов, работающих в творческом контакте с институтом им. В. М. Бехтерева, представлен в настоящем томе.

В экспериментальном исследовании трициклических антидепрессантов наибольшей актуальностью выделяются сейчас следующие три проблемы: выявление специфической фармакологической активности (то есть отграничение эффектов антидепрессантов от эффектов близких к ним препаратов), связь между химическим строением и фармакологической активностью и нахождение мозговых структур, участвующих в действии этих препаратов. Этим трем проблемам и посвящены статьи сборника.

Основные методики и тесты, используемые в настоящее время в лабораториях для отбора и исследования трициклических антидепрессантов, могут отдифференцировать эти препараты от нейролептиков, но не от холинолитиков. Такие распространенные тесты, как, например, синергизм с фенамином и антагонизм с резерпином, дают качественно одинаковые результаты с антидепрессантами и холинолитиками. Для различения этих двух классов препаратов были разработаны простые, быстрые и экономичные тесты, описываемые в первом разделе сборника. Эффективность новых соединений в этих тестах с большей вероятностью, чем в других, применявшихся до сих пор, предсказывает их перспективность в качестве антидепрессантов.



По второй проблеме, затронутой в сборнике, — связи между химическим строением и фармакологической активностью — опубликовано значительное количество работ. Однако такие важные детали химической структуры, как пропионильная боковая цепь (имеющаяся у родоначальника отечественных антидепрессантов из группы фенотиазина — хлорацизина), разветвленная боковая цепь (как у тримепримина, левомепромазина и тералена), стереоконфигурация, не подвергались раньше фармакологическому исследованию с одновременным использованием не отдельных препаратов, а целых их серий. В сборнике сообщаются материалы по сравнительной оценке препаратов, синтезированных специально для выяснения роли этих компонентов химического строения.

Первые результаты экспериментальных попыток приблизиться к установлению мозговых структур, которые вовлекаются в фармакологические эффекты антидепрессантов, отражены в статьях третьего раздела тома. Этот раздел, хотя и имеет более теоретическое содержание, непосредственно связан с практическим вопросом, решавшимся в первом разделе, — с разграничением эффектов имипрамина, как типичного антидепрессанта, и близких к нему по строению и фармакологической активности нейролептика аминазина и холинолитика амизила.

Сборник в целом не только отражает успехи, но и выделяет трудности и нерешенные задачи на пути изыскания новых антидепрессантов.

Если разработанные авторами сборника методики будут взяты на вооружение их коллегами и помогут им в отборе новых антидепрессантов и если научная информация, содержащаяся в статьях, ответит на какие-нибудь из вопросов читателя, сборник достигнет своей цели.

*И. П. Лапин*



и  
й  
о  
к-  
у  
из  
о-  
и  
е  
им  
их  
и-  
ль-  
го

и-  
ые  
ес-  
тот  
ие,  
ре-  
эф-  
, и  
кой  
ика

о и  
изы-

ики  
им  
ин-  
кие-  
воей

апин

## Методика оценки трициклических антидепрессантов на животных



Труд

т. XLV

ПР  
ПТО  
МЕН  
ВО

Отдел  
градск

Ан  
терны  
есть  
нила,  
с уста  
тах а  
пресс  
в эксп  
ствие.  
только  
эффек  
пинопо  
и бенз  
вое де  
ным д  
с резе  
ноами  
органо  
ными  
ника (  
Бли  
туре и

\* Хи  
токси-1,



## ПРЕИМУЩЕСТВО КРЫС ПЕРЕД МЫШАМИ И ПТОЗА ПЕРЕД ГИПОТЕРМИЕЙ ПРИ ЭКСПЕРИ- МЕНТАЛЬНОЙ ОЦЕНКЕ ПРОТИВОРЕЗЕРПИНО- ВОГО ДЕЙСТВИЯ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ АНТИ- ДЕПРЕССАНТОВ

*И. П. Лапин*

Отдел психофармакологии (руководитель — *И. П. Лапин*) Ленин-  
градского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева.

Антагонизм с резерпином — один из наиболее харак-  
терных эффектов трициклических антидепрессантов, то  
есть препаратов группы имипрамина (имизина, тофра-  
нила, мелипрамина), на животных. Все препараты  
с установленным в клинических контролируемых рабо-  
тах антидепрессивным действием при маниакально-де-  
прессивном психозе (эндогенной депрессии) проявляют  
в эксперименте на животных противорезерпиновое дей-  
ствие. Антидепрессанты противодействуют эффектам не  
только самого резерпина, но и в еще большей степени  
эффектам быстро и кратковременно действующих резер-  
пиноподобных препаратов: тетрабеназина, Ро 4-1284\*  
и бензхинамида. Поэтому название «противорезерпино-  
вое действие» является в значительной мере собиратель-  
ным для антагонизма с препаратами, имеющими общий  
с резерпином механизм действия — высвобождение мо-  
ноаминов из связанной формы в тканях мозга и других  
органов. Отличия между резерпином и резерпиноподоб-  
ными препаратами обсуждаются в другой статье сбор-  
ника (Е. Л. Щелкунов и И. П. Лапин, стр. 46).

Близкие к антидепрессантам по химической струк-  
туре и фармакологической активности, но не обладаю-

\* Химическое название — 2-окси-2-этил-3-изобутил-9, 10-диме-  
токси-1, 2, 3, 4, 6, 7-гексагидробензо-[a] хинолизин.



щие антидепрессивным эффектом при эндогенной депрессии, препараты не противодействуют резерпину на животных.

Однако противорезерпиновое действие не специфично для антидепрессантов. Им обладают также стимуляторы (например фенамин), кокаин, некоторые из симпатолитиков и противогистаминных препаратов. Ранее нами было обнаружено [1, 2, 6], что различные холинолитики (атропин, амизил, пентафен и др.) противодействуют гипотермии и птозу у мышей — двум эффектам резерпина, наиболее часто используемым в лабораториях для отбора новых препаратов, перспективных в качестве антидепрессантов. Противорезерпиновое действие холинолитиков на мышах описали также наши чехословацкие коллеги Метыш и Метышова [8].

Для различения эффектов антидепрессантов и холинолитиков по антагонизму с резерпином на мышах пришлось специально изыскивать такую процедуру (введение препаратов за 3 ч до резерпина), когда наблюдается уменьшение эффектов резерпина только под влиянием антидепрессантов [7]. Значение времени введения антидепрессантов для противодействия различным симптомам «резерпинового синдрома» на крысах подчеркивалось в работе Броди [4].

Продолжая сравнение влияний антидепрессантов и холинолитиков на резерпиновые симптомы, мы решили испытать эти препараты на крысах — объекте, используемом наряду с мышами в психофармакологических экспериментах чаще других видов лабораторных животных. Нас интересовал вопрос, обладают ли и на крысах холинолитики антагонизмом с резерпином, как это наблюдается на мышах, или же крысы — объекты, на которых многократно описанное противорезерпиновое действие антидепрессантов специфично для них.

Единичные литературные данные по этому вопросу противоречивы. По Е. А. Снегиреву [3], холинолитик амизил и его производные противодействуют резерпину на крысах, снимая, подобно фенамину, двигательное торможение и даже извращая его. На крысах холинолитики предупреждают также другой характерный эффект резерпина — образование язв желудка [8]. С другой стороны, атропин и скополамин не изменяли на кры-



сах гипотермический эффект резерпина [5], что совпало с нашими предварительными наблюдениями. Поэтому *первой* задачей настоящей работы была оценка противорезерпинового действия холинолитиков в сравнении с антидепрессантами на крысах и сопоставление результатов с полученными ранее данными на мышах и тем самым выявление объекта, более адекватного для отбора новых препаратов, перспективных как антидепрессанты.

*Вторая* задача настоящей работы состояла в сравнении двух типичных симптомов действия резерпина — птоза и гипотермии по их чувствительности к действию антидепрессантов. Ранее нами было установлено [6], что, во-первых, холинолитики в достоверно большей степени уменьшают гипотермию, чем птоз, и, во-вторых, четвертичные холинолитики, плохо проникающие в мозг через гемато-энцефалический барьер, а потому не обладающие центральным действием, противодействуют только гипотермии, но не птозу. На основании этих данных было сделано предположение, что противодействие резерпиновой гипотермии у мышей имеет преимущественно периферическую природу, а противодействие птозу — преимущественно центральную. Для проверки этого предположения был применен специально синтезированный для настоящей работы на кафедре технологии красителей (зав. проф. Б. А. Порай-Кошиц) Технологического института им. Ленсовета четвертичный аналог (йодметилат) имипрамина. В опытах, выполненных на мышах и крысах, было установлено, что йодметилат имипрамина не обладает центральными эффектами, свойственными имипрамину.

### Методика

Работа выполнена на беспородных крысах и мышах обоего пола. В каждом опыте на мышах было 6—7 групп по 7 или 8 животных. В каждом опыте на крысах — 4—5 групп по 5 или 6 животных. При повторных опытах на тех же животных они брались в опыт не раньше чем через неделю после предыдущего.

Во всех опытах количественно регистрировали следующие симптомы действия резерпина: торможение ло-



комоции, типичную позу со «сгорбленной спиной», диарею (последние два симптома по количеству животных, у которых они выражены), птоз и гипотермию по методике, описанной ранее [2, 6]. Два последних симптома, как наиболее постоянно изменяющиеся антидепрессантами, были статистически оценены в настоящей работе. Так как антагонизм с резерпином наблюдался даже в случае антидепрессантов не во всех наших опытах, было решено статистически обработать все накопившиеся за несколько лет экспериментальной работы данные, чтобы точно оценить воспроизводимость фактов. Хотя условия всех опытов (дозы препаратов, интервалы между введением препаратов и резерпина, сезон и др.) были неодинаковыми, что делает, казалось бы, суммирование полученных данных не совсем правомерным, тем не менее для получения всей картины и для количественной оценки существования того или иного факта (например: существует ли антагонизм холинолитиков с резерпином или он наблюдается лишь в редких опытах) необходима обработка именно всех данных.

Для лучшей оценки существования антагонизма с резерпином были поставлены «холостые» опыты: вместо антидепрессантов или холинолитиков все группы животных в один день получали дистиллированную воду, затем резерпин в обычной дозе. Высчитывались средние показатели действия резерпина в каждой группе  $\pm$  стандартная ошибка, и эти показатели (в статье приведены птоз и гипотермия) сравнивались с использованием критерия t Стьюдента, как обычно сравнивались результаты в опытах с антидепрессантами и холинолитиками. Целью «холостых» опытов было выяснение того, насколько велики колебания контрольных данных (в группах «дистиллированная вода + резерпин»), с которыми сравнивались подопытные группы. Достигают ли различия между контрольными группами в один день статистически достоверных размеров? Выяснение этого вопроса было тем более необходимым, что опыты выполнены на нелинейных животных, часто животные использовались повторно (то есть с возможным разным исходным фоном), комнатная температура и температура в виварии в различные дни была неодинаковой. Имелись и другие факторы, которые могли влиять на дей-



ствие резерпина неодинаково в разных группах. Примерно половина «холостых» опытов выполнена «слепым методом»: лаборанты, проводившие опыт, получали вместо антидепрессантов и холинолитиков растворы «новых препаратов с шифрами «А», «Б» и т. д., и лишь после статистической обработки результатов опытов они узнавали, что все «препараты» были дистиллированной водой.

Воспроизводимость результатов (см. табл. 1—6) оценивали обработкой альтернативных данных (есть достоверный антагонизм или нет) с использованием теста  $\chi^2$ . Понятно, что различия в степени антагонизма с резерпином в суммарных таблицах не отражены.

Все препараты в виде водных растворов вводили внутривенно. Дозы препаратов приведены под таблицами. В опытах на мышах препараты вводили либо за 15 мин до резерпина (1 и 2 мг/кг), либо через 1 или 2 часа после него. Как отмечено ранее [6, 7], антидепрессанты сильнее противодействуют резерпину при их введении до него, а холинолитики — после. На крысах препараты вводили за 30 или 60 мин до резерпина или через 30, 60 и 120 мин после него. Введением холинолитиков после резерпина намеревались создать оптимальные условия для проявления противорезерпинового действия холинолитиков, если оно существует на крысах.

### Результаты и их обсуждение

Сравнение противорезерпинового действия антидепрессантов и холинолитиков на мышах и крысах. Суммарные данные о влиянии антидепрессантов и холинолитиков на вызванные резерпином птоз и гипотермию у мышей представлены в табл. 1.

Антидепрессанты, третичные и четвертичные холинолитики достоверно уменьшают гипотермию в большинстве опытов, что говорит как о неспецифичности действия антидепрессантов, так и вероятности периферической природы противорезерпинового действия по этому тесту. Воспроизводимость факта антагонизма с резерпином по тесту гипотермии для всех трех групп препаратов весьма высокая. Антагонизм с резерпином по тесту птоза в случае антидепрессантов воспроизводим



Таблица 1

Влияние антидепрессантов, третичных и четвертичных холинолитиков на вызванные резерпином птоз и гипотермию у мышей

Препараты	Всего	Количество проб (групп животных)					
		Достоверный антагонизм с резерпином					
		по птозу			по гипотермии		
		$p <$	есть	нет	$p <$	есть	нет
Дистил. вода („холостой“ опыт)	10		1	9		0	10
Антидепрессанты *	72	0,001	58	14		68	4
Холинолитики третичные **	38	0,5	18	20		32	6
Холинолитики четвертичные ***	14		2	12		12	2

\* Антидепрессанты: имипрамин, деметилимипрамин (ДМИ), хлорацизин (2,5—50 мг/кг; в большинстве опытов 10 и 20 мг/кг).

\*\* Холинолитики: третичные — атропин, амизил, метамизил, пентафен; четвертичные — йодметилаты атропина, амизила и пентафена.

\*\*\* Дозы холинолитиков — те же, что и антидепрессантов.

с высокой вероятностью, а в случае третичных холинолитиков достоверный антагонизм наблюдается лишь примерно в половине опытов. Однако сравнение с результатами «холостых» опытов показывает, что третичные холинолитики действительно противодействуют птозу. Четвертичные же холинолитики антагонизмом с резерпином по тесту птоза не обладают, что подтверждает ранее сделанное предположение [6] о преимущественно центральной локализации антагонизма с резерпиновым птозом. Табл. 1 также показывает, что тест гипотермии более чувствителен к действию антидепрессантов и холинолитиков по сравнению с птозом.



Опытами на крысах нам не удалось воспроизвести наблюдений Е. А. Снегирева [3] о снятии амизилом торможения локомоции, вызванного резерпином. В трех опытах, где были максимально возможно соблюдены условия экспериментов Е. А. Снегирева (дозы препаратов, пути и процедуры введения, пол животных и др.), были получены отрицательные результаты: амизил (40 — 80 мг/кг) не уменьшал двигательной заторможенности, вызванной резерпином. Возможно, отрицательные результаты обусловлены тем, что наши опыты выполнены в январе, а опыты Е. А. Снегирева в мае — июне, когда содержание в мозгу норадреналина, через который, по Е. А. Снегиреву, осуществляется действие амизила, выше.

Для сопоставления с данными опытов на мышах были суммированы результаты оценки на крысах птоза и гипотермии (табл. 2).

Таблица 2

Влияние деметилимипрамина и третичных холинолитиков на вызванные резерпином птоз и гипотермию у крыс

Препараты	Всего	Количество проб (групп животных)					
		Достоверный антагонизм с резерпином					
		по птозу			по гипотермии		
		p <	есть	нет	p <	есть	нет
Дистил. вода („холостой“ опыт)	10		1	9		0	10
Деметилимипрамин** (ДМИ)	14	0,2	14	0	0,5	12	2
Холинолитики ** третичные	12		3*	9		1*	11

\* Все случаи антагонизма с резерпином относятся к атропину (40 мг/кг).

\*\* Деметилимипрамин (ДМИ) — 10 и 15 мг/кг, холинолитики: атропин (10, 20 и 40 мг/кг), амизил (40 и 80 мг/кг), скополамин (10 мг/кг), пентафен (60 мг/кг).



В качестве эталона антидепрессантов был выбран деметилимипрамин (ДМИ, пертофран, дезипрамин) — деметильный метаболит имипрамина. Среди антидепрессантов ДМИ обладает наиболее сильным противорезерпиновым действием. Как показывает табл. 2, холинолитики не противодействуют птозу и гипотермии. Исключения относятся только к атропину (40 мг/кг), который в опытах на мышах [6 и статья Е. Л. Щелкунова и И. П. Лапина в настоящем сборнике] отличался от других холинолитиков своим антагонистическим влиянием на вызванное резерпином торможение локомоции и на гипотермию, вызванные резерпиноподобными препаратами. Степень антагонизма (не отраженная в табл. 2) атропина с резерпином была меньше, чем у антидепрессантов. В отношении гипотермии, вызванной резерпином, наши результаты о неэффективности холинолитиков совпадают с упомянутыми Гараттини и Йори [5] их неопубликованными данными.

Сопоставление результатов опытов на мышах (табл. 1) и крысах (табл. 2) показывает, что в экспериментах с резерпином крысы как объект лучше мышей для оценки противорезерпинового действия новых препаратов, близких к имипрамину, и для отбора по результатам этой оценки препаратов, перспективных в качестве антидепрессантов. На мышах, если не пользоваться специальной процедурой опыта (введение препаратов за 3 часа и более до резерпина), описанной недавно [7], трудно разграничить по антагонизму с резерпином антидепрессанты и холинолитики.

Сравнение вызванных резерпином птоза и гипотермии по их чувствительности к действию имипрамина и его йодметилата на мышах и крысах. Как сказано выше, сравнением противорезерпинового действия имипрамина, обладающего как центральным, так и периферическим действием, и его йодметилата — четвертичного производного, плохо проникающего в мозг, а потому оказывающего лишь периферическое действие, можно получить данные к оценке центрального компонента противодействия имипрамина птозу и гипотермии.

Данные табл. 3 и 4 показывают, что четвертичный имипрамин ни в одной из проб на мышах и крысах не уменьшал вызванного резерпином птоза, в то время как

про

в д

Дистил  
(„хо

Имипр

Йодме  
мина

\* Р

пина  
выявле  
однако  
тролем  
депрес  
отмеча  
противгипот  
реже,  
чаще,

Эт

ными  
траль  
ного  
може  
на, е  
подтв  
ложе  
имеет  
дейстПр  
дейст  
прам

2\*



Таблица 3

Влияние имипрамина и его йодметилата (четвертичного производного) на вызванные резерпином птоз и гипотермию у мышей

Препараты в дозе 10 мг/кг	Всего	Количество проб (групп животных)					
		Достоверный антагонизм с резерпином					
		по птозу			по гипотермии		
		p <	есть	нет	p <	есть	нет
Дистил. вода („холостой“ опыт)	10	0,05	0	10	0,02	0	10
Имипрамин *	7		3	4		7	0
Йодметилат имипра- мина	7		0	7		4	3

\* Имипрамин и его йодметилат вводили через 2 ч после резерпина (2 мг/кг). Такая процедура не является оптимальной для выявления противорезерпинового действия обоих препаратов, однако она была применена потому, что эти опыты служили контролем к экспериментам с внутрижелудочковым введением антидепрессантов, где была необходима именно такая процедура. Ранее отмечалось [6], что антидепрессанты у мышей значительно сильнее противодействуют эффектам резерпина, если их вводить до него.

гипотермия уменьшалась примерно в половине проб — реже, чем под влиянием имипрамина, но достоверно чаще, чем в «холостых» (контрольных) опытах.

Эти результаты согласуются с литературными данными [9, 10] о том, что птоз является в основном центральным эффектом резерпина. Соотношение центрального и периферического в вызванном резерпином птозе может зависеть от времени с момента введения резерпина, его дозы и других факторов [10]. Эти результаты подтверждают также сделанное нами ранее [6] предположение, что противодействие антидепрессантов птозу имеет в основном центральную локализацию, а противодействие гипотермии — периферическую.

Причина более слабого противогипотермического действия йодметилата имипрамина по сравнению с имипрамином требует дальнейших исследований.



Таблица 4

Влияние имиπραмина и его йодметилата (четвертичного производного) на вызванные резерпином птоз и гипотермию у крыс

Препараты в дозе 12,5 мг/кг	Всего	Количество проб (групп животных)					
		Достоверный антагонизм с резерпином					
		по птозу			по гипотермии		
		p <	есть	нет	p <	есть	нет
Дистил. вода („холостой“ опыт)	5	0,01	0	5	0,02	0	5
Имипрамин *	5		5	0	0,05	4	1
Йодметилат ими- прамина	5		0	5		3	2

\* Имипрамин и его йодметилат вводили за 1 час до резерпина (2,5 мг/кг).

Сравнение антагонизма антидепрессантов и холинолитиков с резерпиноподобными препаратами тетрабеназином и Ро 4-1284 по тестам птоза и гипотермии у крыс. Продолжение опытов с резерпином привело к использованию быстро и кратковременно действующих резерпиноподобных препаратов тетрабеназина (нитомана) и Ро 4-1284. Преимущества использования этих препаратов по сравнению с резерпином названы в статье Е. Л. Щелкунова и И. П. Лапина (см. настоящий сборник, стр. 46). Там же приведены результаты оценки влияния антидепрессантов и холинолитиков на вызванную этими препаратами гипотермию у мышей.

Как видно из табл. 5, холинолитики лишь в единичных случаях и в больших дозах, намного превышающих те, которые необходимы для полной холинергической блокады, противодействуют вызываемым тетрабеназином птозу и гипотермии. ДМИ во всех пробах достоверно (и в большей степени, чем амизил и скополамин в упомянутых выше опытах) уменьшал гипотермию и птоз.



Таблица 5

Влияние деметилимипрамина и третичных холинолитиков на вызванные тетрабеназином птоз и гипотермию у крыс

Препараты	Всего	Количество проб (групп животных)			
		Достоверный антагонизм с тетрабеназином			
		по птозу		по гипотермии	
		есть	нет	есть	нет
Дистил. вода („холостой“ опыт)	5	0	5	0	5
Деметилимипрамин (ДМИ)	6	6	0	6	0
Холинолитики третичные	12	1*	11	2**	10

\* — амизил (40 мг/кг); \*\* — амизил (40 мг/кг) в одном опыте и скополамин (30 мг/кг) в другом. ДМИ в дозах 10 и 15 мг/кг.

Холинолитики: атропин (20, 40 и 80 мг/кг), амизил (20, 40 и 80 мг/кг), скополамин (30 мг/кг) и пентафен (30 и 80 мг/кг).

Тетрабеназин — 5 и 10 мг/кг.

Таблица 6

Влияние антидепрессантов и третичных холинолитиков на вызванные бензохинолизином Ро 4-1284 птоз и гипотермию у крыс

Препараты	Всего	Количество проб (групп животных)			
		Достоверный антагонизм с Ро 4-1284			
		по птозу		по гипотермии	
		есть	нет	есть	нет
Дистил. вода („холостой“ опыт)	5	0	5	0	5
Антидепрессанты	15	14	1	13	2
Холинолитики третичные	11	1*	10	1*	10

\* — амизил (40 мг/кг).

Антидепрессанты: имипрамин и деметилимипрамин (20 мг/кг).

Холинолитики: атропин, амизил, скополамин (20 и 40 мг/кг) и пентафен (40 мг/кг).

Ро 4-1284 в дозе 15 мг/кг.



Сходные результаты получены и в опытах с Ро 4-1284 (табл. 6). Единственное исключение также относится к большой дозе амизила.

Таким образом, как и в опытах с резерпином, холинолитики на крысах практически не противодействуют птозу и гипотермии, вызываемым резерпиноподобными препаратами тетрабеназином и Ро 4-1284.

Для разграничения эффектов антидепрессантов и холинолитиков в опытах с резерпином крысы лучше мышей, в опытах с тетрабеназином и Ро 4-1284 крысы и мыши как объекты эксперимента, в основном, равноценны.

### Выводы

1. На мышах холинолитики (атропин, амизил, пентафен и др.), как и антидепрессанты, противодействуют гипотермии и птозу, вызываемым резерпином. Четвертичные производные холинолитиков, плохо проникающие в мозг и не обладающие поэтому центральным действием, уменьшают только гипотермию.

На крысах холинолитики, в противоположность антидепрессантам, не уменьшают эффекты резерпина, а также резерпиноподобных препаратов тетрабеназина и Ро 4-1284.

2. Четвертичное производное имипрамина — его йодметилат, обладающий в основном лишь периферическим действием, уменьшает на мышах и крысах вызванную резерпином гипотермию и не изменяет птоз. Имипрамин уменьшает оба эффекта.

3. Антагонизм антидепрессантов с резерпином по тесту птоза имеет в основном центральную природу, по тесту гипотермии — в основном периферическую.

4. Для оценки и отбора новых препаратов с предполагаемым антидепрессивным действием по тестам антагонизма с резерпином предпочтительнее использовать в качестве объекта крыс, а не мышей. При работе с резерпиноподобными препаратами (тетрабеназином, Ро 4-1284 и др.) крысы и мыши, в основном, равноценны.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Лапин И. П. В кн.: Вопросы клинич. неврол. и психиатрии, т. 4, Тарту, 1965, 114.
2. Лапин И. П. Тр. Ленинградск. научно-исслед. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева, Л., 1966, т. XXXIV, 31.



3. Снегирев Е. А. Материалы 11-й Всесоюзн. фармакологич. конф., Москва, 1965, 321.
4. Brodie B. B. In *The Scientific Basis of Drug Therapy in Psychiatry* (Eds. Marks J., Pare C. M. B.), Oxford, 1965, 127.
5. Garattini S., Jori A. In *Antidepressant Drugs* (Eds. Garattini S., Dukes M. N. G.), Amsterdam, 1967, 179.
6. Lapin I. P. In *Antidepressant Drugs* (Eds. Garattini S., Dukes M. N. G.), Amsterdam, 1967, 266.
7. Lapin I. P. *Psychopharmacologia*, 1967, 11, H. 1, 79.
8. Metys J., Metysova J. In *Antidepressant Drugs* (Eds. Garattini S., Dukes M. N. G.), Amsterdam, 1967, 255.
9. Schmidt G., Küsel H. J., Dal R. N. *Arch. Pharmacol. u. exp. Pathol.*, 1967, 257, 1, 59.
10. Tedeschi D. H., Fowler P. J., Fujita T., Miler R. B. *Life Sci.*, 1967, 6, 5, part 1, 515.

## EVIDENCES FOR PREFERENCE OF RATS vs. MICE AND PTOSIS vs. HYPOTHERMIA IN TESTING ANTIRESERPINE ACTION OF TRICYCLIC ANTIDEPRESSANTS

*I. P. Lapin*

1. In mice cholinolytics (atropine, benactyzine, parpanit etc.), like antidepressants, counteracted reserpine-produced hypothermia and ptosis. Quaternary derivatives of cholinolytics, which poorly penetrate the blood-brain barrier and have therefore insignificant (if any) central action, counteracted only hypothermia.

In rats cholinolytics, in contrast to antidepressants, did not change effects of reserpine and reserpine-like drugs (tetrabenazine and Ro 4-1284).

2. Quaternary derivative of imipramine, which possesses practically no central action, counteracted reserpine-produced hypothermia in mice and rats and did not affect ptosis. Imipramine counteracted both effects.

3. Antagonism of antidepressants to reserpine in test of ptosis has predominantly central nature, but in test of hypothermia — a peripheral origin.

4. For screening purposes rats are preferable to mice in experiments with testing antagonism to reserpine. When reserpine-like drugs (tetrabenazine, Ro 4-1284 etc.) are used instead of reserpine, and ptosis and hypothermia are registering, rats and mice are presumably objects of choice.



## РАЗГРАНИЧЕНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ И НЕЙРОЛЕПТИКОВ С ПОМОЩЬЮ ТЕСТОВ ФЕНА- МИНОВОЙ И АПОМОРФИНОВОЙ СТЕРЕОТИПИИ

Е. Л. Щелкунов

Отдел психофармакологии (руководитель — И. П. Лапин) Ленин-  
градского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева.

Как хорошо известно, в большинстве поведенческих и нейровегетативных фармакологических тестов, применяемых при оценке психотропных лекарств (торможение локомоции, нарушение пищевых и оборонительных условных рефлексов, нарушение координации движений, гипотермический эффект, потенцирование наркотиков и т. д.), не удастся выявить качественного различия между двумя важнейшими классами психотропных лекарств — между нейролептиками (Н) и трициклическими антидепрессантами (АД). Отмечаемые между ними различия носят чисто количественный характер: при увеличении доз антидепрессантов наблюдаются тормозные эффекты, свойственные нейролептикам в меньших дозах [5, 6, 22, 30, 38, 51, 54, 60].

Это чисто количественное отличие нейролептиков от антидепрессантов заставляет прибегать к вычислению различных коэффициентов, помогающих их разграничить [30]. Это требует больших затрат труда и времени. Кроме того, количественные характеристики зависят от очень многих конкретных условий, в которых проводится та или иная серия экспериментов. Все это делает гра-



ницу между нейролептиками и антидепрессантами весьма условной и относительной и значительно усложняет и затрудняет исследование.

Поэтому при «просеивании» продуктов химического синтеза для отбора потенциальных психотропных лекарств возникает настоятельная потребность в простых поведенческих или нейровегетативных тестах, позволяющих качественно (альтернативно) разграничить антидепрессанты и нейролептики, отнести новое соединение к тому или другому из этих классов.

Наиболее удобными в этом плане оказались и шире всего используются до настоящего времени методики, основанные на взаимодействии нейролептиков и антидепрессантов с резерпином и фенамином. При этом антидепрессанты в основном противодействуют эффектам резерпина и усиливают эффекты фенамина, а нейролептики усиливают резерпиновое торможение и блокируют фенаминовую стимуляцию.

Однако и при этих методических приемах оказывается, что различие между нейролептиками и антидепрессантами и здесь в значительной степени лишь количественное. Например, при устранении таких эффектов резерпина (являющихся тестами для оценки антидепрессанта), как брадикардия у крыс [28], гипотермия у мышей [39], а также, возможно, торможение реакции убегания у крыс [51, 52], перекрытие эффективных дозировок антидепрессантов и нейролептиков оказывается, по-видимому, весьма большим, особенно в первом упомянутом тесте. В таком тесте, как устранение резерпинового птоза у кроликов [36, 37], по крайней мере некоторые из нейролептиков, также оказываются эффективными, но в более высоких дозах.

При исследовании влияния антидепрессантов и нейролептиков на гипотермию, вызываемую тетрабеназином и бензхинамидом (см. статью в настоящем сборнике, стр. 46), также выявляется своеобразное сходство эффектов нейролептиков в больших дозах (10 мг/кг): и антидепрессантов нейролептики в значительной степени предупреждают, на фоне собственной гипотермии, то падение температуры, которое вызывают тетрабеназин и бензхинамид (если гипотермический эффект последних оценивать, вычитая из суммарного падения температуры то падение, которое обусловлено гипотермическим действием самих предварительно введенных нейролептиков).

В тестах же, основанных на взаимодействии с фенамином, оказывается, во-первых, что по крайней мере некоторые из нейролептиков в малых дозах усиливают и продлевают, подобно антидепрессантам, действие фенамина [14, 15, 28, 42, 55; неопубликованные данные автора по методике пищевых условных рефлексов на крысах]. С другой стороны, при использовании некоторых методик, таких, как, например, групповая токсичность фенамина, при повышении доз антидепрессантов наблюдается торможение эффектов фенамина [4, 7, 35]. Аналогичное «извращение» потенцирования эффектов фенамина амитриптилином при работе по методике самостимуляции мозга крысами достигается уже при дозе последнего в



30 мг/кг. В этой дозе амитриптилин уменьшает стимулирующее действие  $\alpha$ -метамфетамина на самостимуляцию [54]. В этих случаях, таким образом, также выявляется тормозной компонент действия антидепрессантов.

Следует отметить, что обобщение литературных данных в затронутом плане является трудным, так как в имеющихся работах приводятся в лучшем случае данные, касающиеся лишь отдельных нейрорептиков и антидепрессантов, а во многих работах рассматриваются лишь по одному представителю того и другого классов, большей частью хлорпромазин и имипрамин. Приведенных данных достаточно, однако, чтобы прийти к выводу, что в имеющихся тестах, основанных на взаимодействии с резерпином и фенамином, вскрываются, как и в других ситуациях, преимущественно количественные различия между антидепрессантами и нейрорептиками. Поэтому разработка новых, простых и надежных тестов для дифференцирования антидепрессантов и нейрорептиков продолжает оставаться актуальной задачей.

В настоящей работе мы рассмотрим простые и надежные тесты фенаминовой и апоморфиновой стереотипии в плане качественного (альтернативного) разграничения антидепрессантов и нейрорептиков.

### Фенаминовая стереотипия на крысах

Данные об усилении хлорацизином, а затем торфранилом центральных эффектов фенамина в опытах в условнорефлекторной методике были получены автором в 1960—1961 гг. — практически одновременно с соответствующими данными американских исследователей Карлтона [17] и Вейсмана [61], которые хорошо известны и обычно цитируются в зарубежной психофармакологической литературе. Упомянутые данные были опубликованы отчасти в 1960 г. [9], но в основном в 1962 г. [4, 10, 11, 12].

При проведении этой работы наше внимание привлекло характерное стереотипное возбуждение, вызываемое фенамином [9]. Это возбуждение — фенаминовая стереотипия — было использовано в качестве модели для выявления центрального адренопозитивного действия антидепрессантов имипрамина и хлорацизина [4, 11, 12]. Оказалось, что очень простая поведенческая методика фенаминовой стереотипии, не соизмеримая по сложности с условнорефлекторными, является даже более чувствительной, чем последние, при изучении влияния лекарств на фенаминовое возбуждение. Это обстоятельство позволило заменить весьма трудоемкие условнорефлекторные методики простым неинструментальным тестом фенаминовой стереотипии при сравнительной оценке действия большого числа новых препаратов на центральные адренергические процессы во время проведения фармакологического «просеивания». Подробное описание методики фенаминовой стереотипии было опубликовано в 1964 г. [13]. В этой же работе были отмечены характерные черты действия антидепрессантов и нейрорептиков на фенаминовую стереотипию: первые значительно усиливают и продлевают фенаминовую стереотипию, а вторые — предупреждают или снимают ее, восстанавливая при этом нарушенную локомоцию.



В 1963 г. за рубежом были опубликованы две работы, авторы которых также пришли к использованию фенаминовой стереотипии для оценки лекарств [43, 42]. Авторы первой работы констатировали (это полностью соответствует и нашим данным), что нейролептики (хлорпромазин, галоперидол и бутамоксан) предупреждают или снимают фенаминовую стереотипию, восстанавливая при этом нормальную локомоцию. Позднее эти авторы опубликовали работу, специально посвященную исключительно высокой эффективности перфеназина (трилафона) в этом тесте [45]. Авторы второй работы позднее опубликовали данные по исследованию на данной модели некоторых антидепрессантов сравнительно с нейролептиками [28], в которой отметили черты как сходства, так и различия между нейролептиками и антидепрессантами.

Как отмечалось автором, характерным для нейролептиков является то, что они затормаживают фенаминовую стереотипию, полностью предупреждают или снимают ее [13, 14]. Из статьи Е. Л. Щелкунова и И. М. Лернера в настоящем сборнике можно видеть (табл. 2 упомянутой статьи), что имипраминоподобные антидепрессанты, вплоть до самых высоких из исследованных доз (эквиволярных 56 мг/кг хлорацизина), продолжают усиливать эффекты фенамина. При дальнейшем увеличении доз антидепрессантов, вплоть до летальных, их эффект не извращается — они продолжают пролонгировать фенаминовую стереотипию. Эти данные контрастируют с извращением действия антидепрессантов при увеличении их доз при использовании других методик, в частности, методики групповой токсичности фенамина [4, 7, 35], когда увеличение доз антидепрессантов (имипрамина, ДМИ) выше некоторого критического уровня начинает уже тормозить эффекты фенамина. Близкие к приведенным результаты дает весьма изощренная поведенческая методика самостимуляции мозга крысами [54]. Там также, по-видимому, не наблюдается извращения потенцирования эффектов d-метамфетамина имипрамином при увеличении дозы последнего до 45 мг/кг, однако такое извращение наблюдается при увеличении дозы другого антидепрессанта, амитриптилина, уже до 30 мг/кг. Таким образом, для практической задачи дифференцирования нейролептиков и антидепрессантов методика фенаминовой стереотипии является наиболее адекватной из методик, использующих для анализа взаимодействия с фенамином.

Наряду с этим методика фенаминовой стереотипии



четко отграничивает сильные специфичные нейролептики (трилафон, стелазин, галоперидол, галоанизон и др.), для которых характерны мощное антипсихотическое действие, сильная экстрапирамидная симптоматика и клиническая эффективность в малых дозах, от относительно малоспецифичных нейролептиков типа аминазина, хлорпротиксена, нозинана и, особенно, промазина, характеризующихся значительным седативным и общетормозным действием, меньшими специфически-антипсихотическим действием и экстрапирамидной симптоматикой и значительно большими клинически эффективными дозировками [о фармакологических основах различия эффектов специфичных и неспецифичных нейролептиков см. также 49]. Если первые снимают фенаминовую стереотипию в минимальных дозах, восстанавливая при этом нормально координированную и значительно увеличенную сравнительно с нормой локомоцию, то вторые устраняют фенаминовую стереотипию в значительно больших дозах. При этом неспецифичные нейролептики хотя и восстанавливают способность к нормальной локомоции (передвижению вперед), но в эффективных для этого дозах вызывают уже более или менее выраженное торможение локомоции не только в отдельности, но и в сочетании с фенамином. Особенно заметно это при применении нозинана, который в дозах, тормозящих фенаминовую стереотипию (10—15 мг/кг), обуславливает значительное общее торможение.

Если, отвлекаясь от деталей, обобщить данные, касающиеся действия специфичных (трилафон, стелазин, галоперидол, галоанизон) и неспецифичных (аминазин, нозинан, труксал) нейролептиков на фенаминовую стереотипию в описанных методических условиях [13, 14], при применении доз фенамина сульфата около 5 мг/кг, то окажется, что первые снимают стереотипию в дозах до 0,5 мг/кг, а вторые эффективны лишь в дозах 3—15 мг/кг (эффективность в порядке убывания: труксал — аминазин — нозинан).

Особое положение занимает наиболее слабый из известных нейролептиков — промазин. В наших методических условиях он не снимал фенаминовую стереотипию и в дозе 30 мг/кг, продолжая увеличивать ее длительность. В связи с этим представлялось интересным выяс-

нить, м  
реотип  
тик о  
выраж  
том де  
намин  
фенам  
60 мг/  
прежд  
ного и  
После  
сы, у  
призна  
блюда  
вивша  
дения  
типные  
или д  
60 мг/  
фенам  
сильно  
блюда  
них —  
введен  
кая, с

Так  
максим  
амитри  
методи  
линия  
могут,  
лагать  
трипти  
хранит

Ин  
в доза  
фенам  
тельно  
результ  
результ  
(см. в  
получе



нить, можно ли с помощью методики фенаминовой стереотипии разграничить этот наиболее слабый нейролептик от амитриптилина — антидепрессанта с наиболее выраженным тормозным, нейролептическим компонентом действия. На группе из 11 крыс (длительность фенаминовой стереотипии — от 1,5 до 2,5 ч., средняя доза фенамина —  $4,96 \pm 0,33$  мг/кг) амитриптилин в дозе 60 мг/кг, введенный за 30 мин до фенамина, не предупредил фенаминовой стереотипии ни у одного животного и значительно увеличивал длительность стереотипии. После введения 80 мг/кг амитриптилина погибло 2 крысы, у 1 наблюдалось боковое положение без заметных признаков фенаминовой стереотипии, у 7 остальных наблюдалась четкая и очень длительная стереотипия, развившаяся с задержкой — примерно через 1 ч после введения фенамина. Некоторые крысы совершали стереотипные движения головой, распластавшись на животе или даже в боковом положении. Промазин в дозе 60 мг/кг вызвал гибель одного из 11 животных, у 9 крыс фенаминовая стереотипия была подавлена на фоне сильной мышечной релаксации (у 3 крыс изредка наблюдались еле заметные движения головой, а у 2 из них — слабые жевательные движения через 3 ч после введения фенамина). Лишь у 1 крысы наблюдалась четкая, сильно пролонгированная стереотипия.

Таким образом, при предельных условиях — при максимальных дозах порядка 60 мг/кг — промазин и амитриптилин различались достаточно четко. В других методических условиях (другие дозы фенамина, другая линия и возраст крыс и т. д.) конкретные результаты могут, конечно, быть иными, однако есть основания полагать, что при максимальных дозах промазина и амитриптилина достаточно четкая разница между ними сохранится.

Интересно, что малоспецифичные нейролептики в дозах, еще не предупреждающих и не снимающих фенаминовую стереотипию, увеличивают ее продолжительность. В отношении аминазина соответствующие результаты были приведены ранее [13]. Аналогичные результаты были получены нами также для промазина (см. выше), нозинана и труксала. Сходные результаты получены и группой других авторов [28, 42]. Таким обра-



зом, в методике фенаминовой стереотипии выявляется, как и в методике групповой токсичности фенамина для мышей [35], в методике самостимуляции мозга крысами [55] и в других [см. 14], адренопозитивное, подобное таковому антидепрессантов, действие по крайней мере некоторых (малоспецифичных) нейролептиков — аминазина, труксала, нозинана и промазина. По всей вероятности, это связано с общим свойством нейролептиков и антидепрессантов — с их антидепонирующим действием, лежащим в основе «адреносенсибилизирующего» эффекта [16, 27, 29, 32, 41, 58]. Наряду с этим характерной особенностью методики фенаминовой стереотипии является то, что при увеличении доз антидепрессантов и нейролептиков различие между ними проявляется все более четко, так как при этом пролонгирование фенаминовой стереотипии антидепрессантами практически не извращается, а, наоборот, усиливается. Поэтому разница между наиболее близкими, пограничными представителями двух классов, между самым слабым нейролептиком промазином и наиболее тормозящим («нейролептичным») антидепрессантом амитриптилином ~~выявляется достаточно четко лишь при очень больших дозах обоих препаратов.~~

По всей вероятности, различие между нейролептиками и антидепрессантами, в частности по данному тесту, в наибольшей степени связано с различным соотношением антидепонирующего и центрального адренолитического (возможно, антидопаминового) эффектов у антидепрессантов и нейролептиков. Последнее выражено у антидепрессантов гораздо слабее, чем у нейролептиков, и при повышении доз оказывается недостаточным для торможения эффектов фенамина, усиленных к тому же за счет антидепонирующего эффекта антидепрессантов.

Тест фенаминовой стереотипии использовался как показатель влияния препаратов на центральные адренергические процессы. В настоящее время имеются данные (Рэндруп и сотр.), что фенаминовая стереотипия связана в основном с возбуждением центральных допаминергических структур. Однако этот вопрос нельзя считать окончательно решенным, так как антидепрессанты, весьма специфично увеличивающие длительность фена-



миновой стереотипии, в то же время, по имеющимся данным (Гловински и Аксельрод, Карлссон и др.), специфично блокируют процесс активного обратного транспорта мембраной адренергических нейронов именно норадреналина, но не допамина (известно, что именно это блокирование является основой адреносенсибилизирующего действия антидепрессантов). Поэтому пока целесообразнее, по-видимому, продолжать говорить о фенаминовой стереотипии как о тесте, отражающем влияние на центральные адренергические системы, не определяя более конкретно, деятельность каких катехоламиновых нейромедиаторных систем — норадреналиновой или допаминовой — отражается в данном тесте преимущественно.

### Апоморфиновая стереотипия у мышей и крыс

Способность апоморфина вызывать стереотипное двигательное возбуждение у животных различных видов известна давно [8]. Влияние психотропных препаратов на это возбуждение сравнительно недавно стало использоваться для их фармакологической характеристики. Так, Янссен и сотр. использовали торможение характерного апоморфинового жевания у крыс в качестве одного из тестов, характеризующих специфическую активность нейрорептиков [33, 34]. Тэр и Шрамм разработали сравнительно простую количественную методику для оценки возбуждающего действия апоморфина на мышей [56]. Они установили, в частности, что холинолитики (атропин, бенактизин и гексифенидил) и имипрамин усиливают вызванную апоморфином реакцию грызения у мышей.

Наш интерес к фармакологическим эффектам апоморфина и, в частности, к вызываемой им стереотипии был в значительной степени стимулирован высказанной М. Л. Беленьким идеей об адренергической природе апоморфинового возбуждения [1—3]. В нашей лаборатории эффекты апоморфина исследовались И. П. Лапиным (в печати).

При исследовании апоморфиновой стереотипии в опытах на мышах и крысах использовали методический подход, аналогичный описанному для фенаминовой стереотипии. Апоморфин вводили в дозах от 20 до 80 мг/кг внутрибрюшинно. Определяли наличие стереотипии и ее длительность. Критерием окончания стереотипии служило прекращение стереотипных движений и характерное «замирание» животных.

Ввиду большого постоянства и однообразия эффектов апоморфина последний вводили в каждом данном опыте в одинаковой



дозе всем животным (без индивидуального подбора, как и при тесте с фенамином). Это же обстоятельство, а также сравнительно быстрая адаптация к апоморфину при повторении опытов делает предпочтительным при работе с ним проведение экспериментов с параллельными, а не с последовательными контролями.

Нейролептики и антидепрессанты вводились также внутрибрюшинно, обычно за 1 ч до апоморфина. В соответствии с литературными данными, нейролептики оказывали выраженное тормозящее влияние на апоморфиновую стереотипию. В зависимости от дозы апоморфина и дозы нейролептиков последние или значительно сокращали продолжительность стереотипии, или полностью предупреждали (или снимали) ее (табл. 1).

Из приведенной таблицы можно также видеть, что специфичные нейролептики — стелазин, трилафон и галоперидол — значительно превосходят по способности тормозить апоморфиновую стереотипию неспецифичные нейролептики — труксал, аминазин и нозинан. В отличие от нейролептиков, антидепрессанты в самых больших дозах, вплоть до летальных, никогда полностью не затормаживали стереотипию, вызванную даже самой малой из применявшихся доз апоморфина — 20 мг/кг. При применении антидепрессантов иногда наблюдалось лишь незначительное пролонгирование или сокращение длительности апоморфиновой стереотипии, но последнее, если имеет место, всегда значительно и достоверно уступает эффекту торможения стереотипии изомолярными дозами нейролептиков. Холинолитики, как и антидепрессанты, не влияли значительно на длительность апоморфиновой стереотипии. Обычно наблюдалось небольшое пролонгирование стереотипии. На мышах и крысах в этом отношении были получены однозначные данные. Промазин в этом тесте не уменьшал длительность стереотипии в дозах до 80 мг/кг, что соответствует его малой эффективности в тесте фенаминовой стереотипии.

Таким образом, тест апоморфиновой стереотипии на мышах и крысах также качественно дифференцирует антидепрессанты и нейролептики. Механизм апоморфиновой стереотипии, как и всего апоморфинового синдрома, в настоящее время исследуется. Имеющиеся данные говорят об участии адренергических (вероятно допаминергических) [23, 53] процессов в этом феномене.



Таблица 1

Влияние предварительного введения нейрорептиков на длительность апоморфиновой стереотипии у мышей

Дата	Доза апоморфина (мг/кг)	Введение за 1 час до апоморфина		Наличие * апоморфиновой стереотипии	p	Длительность апоморфинового стереотипа в минутах	p <
		нейрорептик	доза (мг/кг)				
29/III 1966	20	Дистил. вода	—	10/10	0,001	$55,2 \pm 2,7$	
	20	Аминазин	20	2/10	0,001		
	20	Труксал	20	0/10	0,001		
	20	Нозинан	20	0/10	0,001		
	20	Галоперидол	10	0/10	0,001		
	20	Этаперазин	10	0/10	0,001		
	20	Стелазин	10	0/10	0,001		
5/VII 1966	80	Дистил. вода	—	10/10		$96,9 \pm 5,6$	0,01
	80	Аминазин	1,0	10/10		$101,0 \pm 5,3$	
	80	Нозинан	1,0	10/10		$100,1 \pm 6,5$	
	80	Труксал	1,0	10/10		$99,9 \pm 6,3$	
	80	Стелазин	1,0	10/10		$74,7 \pm 4,0$	
	80	Этаперазин	1,0	10/10		$64,8 \pm 3,5$	
	80	Галоперидол	1,0	10/10		$58,3 \pm 3,4$	
7/VII 1966	80	Дистил. вода	—	10/10		$80,6 \pm 3,3$	0,05
	80	Аминазин	2,0	10/10		$71,7 \pm 2,9$	
	80	Нозинан	2,0	10/10		$74,7 \pm 5,0$	
	80	Труксал	2,0	10/10		$61,6 \pm 2,7$	
	80	Стелазин	2,0	10/10		$43,6 \pm 1,8$	
	80	Этаперазин	2,0	10/10		$45,7 \pm 2,3$	
	80	Галоперидол	2,0	10/10		$36,8 \pm 1,5$	

\* Числитель — наличие апоморфиновой стереотипии, знаменатель — число мышей в группе.



## Апоморфиновое клевание у голубей

По всей видимости, для разграничения нейростимуляторов и антидепрессантов может быть использовано также вызываемое апоморфином («апоморфиновое») клевание у голубей, описанное в качестве модели для изучения действия лекарств [19—21]. Мы вводили апоморфин (как и другие препараты) внутримышечно, в дозах от 0,5 до 5 мг/кг в разных сериях опытов. Измеряли продолжительность клевания, вызванного введением определенной дозы апоморфина, и изменения этой продолжительности под влиянием различных препаратов. Критерием окончания клевания служило его отсутствие в течение 5 мин подряд.

В этих опытах нами были получены данные, свидетельствующие в пользу участия адренергических и серотонинергических процессов в этом феномене. Так, фенамин в дозе 20 мг/кг вызывал клевание длительностью от 26 мин до 4 ч 31 мин у 8 из 10 голубей. Другие симпатомиметические амины с центральным действием также вызывали клевание. В порядке убывания активности они располагались следующим образом: фенамин-пиридрол-эфедрин-фенметразин. По мере повторения опытов с фенамином и другими центральными симпатомиметиками наблюдалась быстрая адаптация к ним. Это выражалось в уменьшении длительности, а у некоторых голубей — в исчезновении реакции клевания при введении ранее эффективных доз аминов. С другой стороны, препараты с антисеротониновым действием тормозили вызванное апоморфином клевание. Так, при внутривенном введении за 30 мин до апоморфина BOL-148 в дозе 1 мг/кг предупреждал клевание, вызванное 0,5 мг/кг апоморфина, у 3 из 3 голубей, а в дозе 2,5 мг/кг предупреждал клевание, вызванное 1 мг/кг апоморфина, у 2 из 3 голубей. Известный антисеротонин дезерил в дозе 5 мг/кг предотвращал клевание, вызванное 0,5 мг/кг апоморфина, у 3 из 3 голубей. Препарат МСЕ [21] в дозе 20 мг/кг предотвращал клевание, вызываемое 1 мг/кг апоморфина, у 3 из 3 голубей. Меньшие дозы антисеротонинов вызывали, соответственно, уменьшение длительности клевания. В то же время введение предшественника серотонина 5-окситриптофана (50—100 мг/кг) через 2—24 ч после ингибиторов МАО ипразида (100 мг/кг) или ниамида (20—100 мг/кг) вызывало не клевание, а интенсивные встряхивания головы, аналогичные таковым у мышей и крыс [18] после введения 5-окситриптофана.

Наряду с этим было установлено тормозящее действие холинергических систем на вызываемое апоморфином клевание. Так, ареколин в дозе 5 мг/кг, введенный после апоморфина (5 мг/кг), вызывал паузы в клевании длительностью от 9 до 22 мин, после чего клевание возобновлялось (3 голубя). Пилокарпин (20 мг/кг, 3 голубя), треморин (30 мг/кг, 3 голубя) и эзерин (0,5 мг/кг, 3 голубя) при введении после апоморфина (5 мг/кг) вызывали через несколько минут полное прекращение клевания. Меньшие дозы



холиномиметиков вызывали, соответственно, урежение и сокращение времени клевания.

Как показали первые работы [20, 21], нейролептики в сравнительно небольших дозах (зависящих от дозы апоморфина) эффективно подавляют вызываемое апоморфином клевание. Нами были получены такие же данные. В то же время антидепрессанты (имипрамин, ДМИ, амитриптилин, нортриптилин, хлорацизин) и холинолитики (атропин, скополамин) значительно пролонгируют клевание, начиная от наименьшей исследованной дозы этих препаратов — 2 мг/кг.

При увеличении доз атропина и скополамина до 100 мг/кг (за 30 мин до апоморфина) они продолжают очень значительно увеличивать продолжительность клевания (соответственно до 114 и 130 мин при контрольной длительности клевания 42 мин от 0,5 мг/кг апоморфина, 6 голубей). Наряду с этим наблюдалось некоторое урежение клевания при самых высоких дозах холинолитиков, в чем проявляется тормозной компонент их действия.

Этот тормозной компонент выражен более сильно у антидепрессантов. Так, амитриптилин в дозе 40 мг/кг при введении за 1 ч до апоморфина (0,5 мг/кг) предупреждал клевание у 2 из 6 голубей, а ДМИ в той же дозе — у 3 из 6 голубей. Хлорацизин в дозе 80 мг/кг за 30 мин до апоморфина вызывал в этой серии подавление клевания у 1 из 6 голубей. У тех голубей, у которых указанные большие дозы антидепрессантов не предотвращали клевания, наблюдалось увеличение его продолжительности, особенно сильное в случае ДМИ (более 3 ч). В то же время у этих голубей наблюдалось некоторое ослабление и урежение клевания.

Такая характерная картина — уменьшение интенсивности реакции и, одновременно, увеличение ее продолжительности при больших дозах антидепрессантов, — говорит в пользу обусловленности данной реакции нейромедиаторным механизмом. Таким же точно образом большие дозы антидепрессантов и малые дозы некоторых нейролептиков, подобных аминазину, уменьшают интенсивность реакций на норадреналин и одновременно пролонгируют его эффекты [28, 29]. Аналогичное действие оказывают большие дозы антидепрессантов на



эффект раздражения симпатического нерва [31]. Пролонгирование эффекта при этом обусловливается повышением активной концентрации медиатора за счет антидепонирования действия антидепрессантов и нейролептиков [16, 27, 29, 32, 41, 58], а уменьшение его интенсивности — частичной блокадой адренорецепторов.

Аналогичные данные наблюдаются и при взаимодействии нейролептиков и антидепрессантов с фенамином. Так, очень большие дозы амитриптилина (80 мг/кг), увеличивая длительность фенаминовой стереотипии, одновременно уменьшают интенсивность (частоту) стереотипных движений. С другой стороны, мы многократно наблюдали, что аминазин в дозах, уменьшающих интенсивность нарушения условных рефлексов фенамином (но недостаточных для полной компенсации этих нарушений), одновременно значительно пролонгировал нарушающее действие фенамина на условные рефлексы (неопубликованные данные). Подобно этому, при пролонгировании фенаминовой стереотипии малыми дозами аминазина [14] может наблюдаться уменьшение интенсивности стереотипных движений.

В отношении апоморфинового клевания дело также выглядит таким образом, как если бы апоморфин, подобно фенамину, высвобождал какой-то моноамин из связанного состояния, а антидепрессанты увеличивали, за счет своего антидепонирования действия, продолжительность его существования в свободном виде и тем самым пролонгировали его эффекты (другая возможность состоит в том, что антидепрессанты уменьшают депонирование самого апоморфина тканями). В пользу высказанного предположения о механизме действия апоморфина говорят и другие неопубликованные данные, касающиеся взаимодействия апоморфина с другими препаратами.

Исключительный интерес в плане нейромедиаторной обусловленности реакции клевания представляет тот факт, что ДМИ (деметилимипрамин) в дозах 20—60 мг/кг в значительном числе (хотя и не во всех) опытов сам вызывал четкую, но непродолжительную (3—10 мин) реакцию клевания. У части голубей характерный эффект апоморфина был после этого заторможен.

Таким образом, ослабление реакции клевания и да-



же ее блокирование высокими дозами антидепрессантов может быть связано с блокадой соответствующих рецепторов. Однако это ослабление может обуславливаться и неспецифическим действием высоких доз антидепрессантов и холинолитиков, нарушением ими сложной функции клевания. В пользу преимущественного участия первого механизма говорит значительно большее тормозное действие антидепрессантов сравнительно с холинолитиками.

Приведенные данные о торможении высокими дозами антидепрессантов апоморфинового клевания говорят, как будто, о том, что данная модель в большей степени выявляет сходство между антидепрессантами и нейролептиками, меньше приспособлена для их качественного дифференцирования. Не следует, однако, забывать, что в опытах на голубях мы, как и другие авторы, использовали весьма малые дозы апоморфина (в основном 0,5—1 мг/кг сравнительно с 20—80 мг/кг на мышях и крысах). Способность препаратов тормозить эффекты апоморфина обратно пропорциональна дозе последнего (сравни, например, данные [20] и [21]). Есть основания полагать, что при дальнейшем увеличении доз апоморфина, вводимых голубям (до 20 и более мг/кг), антидепрессанты, как это описано для мышей и крыс, не будут тормозить клевание вплоть до летальных доз, а нейролептики в больших дозах будут эффективны, т. е. результаты на данной модели сблизятся с полученными на модели апоморфиновой стереотипии мышей и крыс.

В то же время уже при использованных дозах апоморфина отмечается довольно четкое различие между антидепрессантами (амитриптилин, ДМИ) и холинолитиками (скополамин, атропин). Первые полностью блокируют клевание в высоких дозах, а вторые — нет. Можно думать, что при меньших дозах апоморфина (0,25 мг/кг и меньше) это различие выступит еще более четко.

#### Обсуждение

В острых опытах и в опытах на изолированных органах было установлено, что в больших дозах имипрамин, амитриптилин и их аналоги обладают выраженным адренолитическим действием [4—6, 22, 40, 57, 58].



Может возникнуть вопрос, почему это аденолитическое действие не выявляется при использовании методики фенаминовой стереотипии. В связи с этим можно напомнить, что любая поведенческая модель отражает действие препарата не на какой-то один, изолированный физиологический механизм, а, напротив, отражает взаимодействие целого ряда физиологических и нейромедиаторных систем. Ранее нами было подчеркнуто [49], что эффективные модели для дифференцирования нейрорепрессантов и антидепрессантов, обладающих очень широким спектром «элементарных» эффектов (адренопозитивное и аденолитическое, холино-, серотонин- и гистаминолитическое и т. д.), выявляют интегральную равнодействующую всех этих многочисленных и взаимосвязанных влияний, выступают в качестве своеобразных «биологических интеграторов». При изменении дозировок препаратов для конечного физиологического эффекта на сложных моделях существенным оказывается не столько изменение эффекта в пределах одной физиологической или нейромедиаторной системы, сколько общий «баланс» этих систем, их интегральная физиологическая равнодействующая. Именно поэтому оказывается, что нейрорепрессанты и антидепрессанты, обладающие многими общими сторонами действия, но выраженными в разных пропорциях, дают различный эффект в широком диапазоне доз на некоторых достаточно сложных поведенческих и нейровегетативных моделях, таких, как резерпинный, фенаминовый и апоморфинный синдромы.

Можно несколько конкретизировать сказанное хотя бы на примере фенаминовой стереотипии, являющейся одним из таких биологических интеграторов. Многостороннее действие фенамина обуславливается, как все более выясняется, сложной гаммой его эффектов на мембранном, клеточном и субклеточном уровнях [26, 27]. Сюда относятся: а) непосредственное адреномиметическое действие на адренорецепторы; б) не прямое действие — путем высвобождения адренергических нейромедиаторов (норадреналина, дофамина) из депо, с их последующим действием на рецептор; в) антидепрессивное действие по отношению к адренергическим медиаторам; г) по-видимому, некоторую степень торможе-

ния М  
рецепт  
Мо  
тельн  
позит  
ротони  
другие  
эффект  
Ска  
действи  
тидепр  
щим ад  
нирова  
антисер  
В де  
можно,  
стереоти  
допамине  
в самое  
памина в  
лиза. Бл  
стадии г  
диоксифе  
ка допам  
типии [4  
фермента  
допамина  
продолжи  
же [50], ч  
катехинам  
к повыш  
3-метокси  
поведения  
декарбокс  
рительного  
чительное  
метаболиз  
типии. На  
резерпина  
появление  
(предвари  
центрации  
болитов  
также пр  
чем меха  
в пользу  
мой. Поэт  
является х  
и нейрореп



ния МАО [26]; д) возможно, действие на серотониновые рецепторы [59], а также и другие эффекты.

Модель фенаминовой стереотипии является чувствительным индикатором, отражающим не только адрено-позитивное действие, но и холинолитическое, антисеротониновое, антигистаминное, а также, вероятно, и другие. Препараты, которым свойственны указанные эффекты, усиливают действие фенамина [13, 14, 44, 55].

Сказанное делает понятным, что адренолитическое действие, появляющееся при повышении дозировок антидепрессантов, может компенсироваться их возрастающим адренопозитивным действием (эффектом антидепонирования), а также возрастающим холинолитическим, антисеротониновым, антигистаминным действием.

В действительности дело обстоит, вероятно, еще сложнее. Возможно, важную роль играет то обстоятельство, что фенаминовая стереотипия осуществляется в основном или исключительно за счет допаминергического механизма *corpus striatum*. Это было выявлено в самое последнее время как путем непосредственных инъекций допамина в *corpus striatum* [25], так и путем фармакологического анализа. Блокирование  $\alpha$ -метилтирозином синтеза катехоламинов на стадии гидроксилирования тирозина, т. е. на стадии образования диоксифенилаланина (ДОФА) — непосредственного предшественника допамина — предотвращало возникновение фенаминовой стереотипии [47, 62]. Напротив, блокирование диэтилдитиокарбаматом фермента допамин  $\beta$ -оксидазы, обуславливающего превращение допамина в норадреналин, не только не предотвращало, но даже пролонгировало фенаминовую стереотипию [46]. Было показано также [50], что инъекция ДОФА после резерпина (истощающего пирокатехинамины) и ингибитора МАО паргилина параллельно ведет к повышению концентрации в мозгу допамина и его метаболита 3-метокситирамина и к возникновению характерного стереотипного поведения. Напротив, введение вместо ДОФА диоксифенилсерина, декарбоксилирование которого дает непосредственно (без предварительного образования допамина) норадреналин, вызывало значительное повышение концентрации в мозгу норадреналина и его метаболита норметанефрина; но при этом не наблюдалось стереотипии. Наконец, было показано [48], что введение фенамина после резерпина и ниамида обуславливает, одновременно со стереотипией, появление в мозгу метилированного допамина, 3-метокситирамина (предварительное введение резерпина обуславливало падение концентрации норадреналина, допамина и их метилированных метаболитов ниже пределов чувствительности методики). Последнее также предполагает усиление фенамином обмена допамина, причем механизм этого остается неясным. Все эти данные говорят в пользу обусловленности стереотипии допаминергической системой. Поэтому можно предположить, что двигательная стереотипия является хорошим тестом для дифференцирования антидепрессантов и нейролептиков потому, что: 1) она осуществляется за счет допа-



минергического механизма и 2) антидепрессанты относительно неэффективны в блокировании допаминергического возбуждения. Это может оказаться справедливым как для фенаминовой, так и для апоморфиновой стереотипии, так как имеющиеся данные говорят в пользу того, что последняя осуществляется за счет того же нигро-неостриатального допаминергического механизма [23, 53].

Для дифференцирования классов препаратов существен, однако, конечный результат, какими бы сложными конкретными взаимодействиями он не обуславливался, и этот конечный результат оказывается для нейрорептиков существенно иным, чем для антидепрессантов при использовании поведенческих моделей фенаминовой и апоморфиновой стереотипии. Это говорит об адекватности данных тестов для дифференцирования указанных классов препаратов.

Сказанное помогает уяснить некоторые аспекты биологического моделирования на животных, применяемого при изыскании и сравнительной оценке новых психотропных лекарств. Мы никогда, разумеется, не сможем вызывать у животных психические заболевания, подобные человеческим, с тем, чтобы путем их экспериментальной терапии отбирать эффективные в человеческой клинике лекарства, как это практикуется при изыскании соматотропных лекарств (сердечно-сосудистых, противоязвенных, онкологических и т. д.). К счастью, это и не является необходимым. Мы можем вместо этого создавать на животных различные биологические модели, являющиеся своеобразными интеграторами многосторонних, сложных и не всегда в данный момент ясных до конца эффектов лекарств. Важно, чтобы показания этих биологических интеграторов находились в определенном соотношении с клинической практикой, в ходе которой, по существу, происходит аналогичное биологическое интегрирование многосторонних эффектов лекарств организмом психически больного.

Таким образом, вместо одного биологического интегратора (больного человека) мы просто используем другой биологический интегратор (модельный опыт на животном): существенным является лишь однозначное соответствие эффектов в обоих случаях. Практика говорит о возможности разработки моделей на животных, удовлетворяющих такому подходу.

Внешнее сходство эффектов является при этом несущим



щественным и необязательным: ни фенаминовая стереотипия, ни апоморфиновый синдром не похожи ни на депрессию, ни на шизофрению, но с успехом могут быть применены для отбора и дифференцирования нейролептиков и антидепрессантов.

Такая характерная ситуация в психофармакологии выкристаллизовывается с течением времени все более отчетливо и обусловлена двумя основными причинами. Во-первых, чрезвычайной сложностью психических заболеваний и их многофакторной обусловленностью, наличием всех мыслимых вариаций и переходов от одной картины заболевания к другой. Во-вторых (что определяется предыдущим), чрезвычайной многосторонностью действия психотропных лекарств, их глубоким воздействием на целый ряд биохимических, нейромедиаторных и результирующих нейрофизиологических процессов. Упомянутые причины определяют сравнительную отдаленность перспективы достаточно полного и детального познания механизмов терапевтического эффекта психотропных лекарств и, тем самым, патогенетического моделирования. Сказанное и определяет совершенно особый характер моделирования в психофармакологии сравнительно с другими отделами фармакологии, отдаленность или отсутствие внешнего сходства «модели» с психическим заболеванием (в отличие от «соматического» моделирования). Есть, однако, одно существенное «сходство», наличие которого, как можно полагать, и определяет возможность и ценность такого моделирования. «Общность» такой модели и психического заболевания заключается в первую очередь в более или менее глубоком отклонении от нормы нейромедиаторных механизмов, лежащих в основе нормального поведения. Именно такие глубокие нарушения нейромедиаторных процессов характерны для фенаминового, апоморфинового, резерпинового синдромов, и на фоне этих глубоких отклонений от нормы оказывается удобным выявить ту «интегральную равнодействующую» элементарных эффектов лекарства, которая является, по-видимому, наиболее существенной и при лечении психических заболеваний.

Как было подробно рассмотрено в другом месте [49], другим, аналитическим, методом выявления инте-



гральной равнодействующей нейролептиков и антидепрессантов является установление в опытах на изолированных органах элементарных нейромедиаторных эффектов лекарств (т. е. их адренолитического, холинолитического, антисеротонинового, антидепонирующего и других эффектов) и вычисления соответствующих коэффициентов. Последнему методу в полной мере присущи такие достоинства аналитического подхода, как относительная простота объекта и высокая степень наглядности.

Нам представляется, что дальнейшее развитие методики психофармакологического эксперимента лежит на пути дальнейшей разработки и сочетания аналитического и синтетического (биологическое моделирование) подходов, взаимно дополняющих и контролирующих друг друга.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Беленький М. Л., Витолия М. А. Витолия Р. О. Тр. Ленинградск. педиатр. ин-та, 1965, 32, 15.
2. Беленький М. Л., Витолия М. А., Бауманис Э. А. Бюлл. эксп. биол. мед., 1966, 61, 4, 54.
3. Беленький М. Л. Вестник АМН СССР, 1966, 4, 54.
4. Лапин И. П., Хаунина Р. А., Щелкунов Е. Л. Ж. невропатол. и психиатр. (Москва), 1962, 2, 183.
5. Лапин И. П. Ж. невропатол. и психиатр. (Москва), 1963, 4, 613.
6. Лапин И. П. Ж. Всесоюзного химич. об-ва им. Д. И. Менделеева, 1964, 9, 4, 438.
7. Лапин И. П. Тр. Ленингр. науч.-исслед. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева, 1966, Л., т. XXXIV, 63.
8. Мейер Г. и Готлиб Р. Экспериментальная фармакология как основа лекарственного лечения, Медгиз, Л., 1940, I, 277.
9. Щелкунов Е. Л. Тез. докл. научн. конф., посвященной фармакологии и клинич. применению транквилизаторов, Л., 1960, 28.
10. Щелкунов Е. Л. Ж. высш. нервн. деят., 1962, 1, 173.
11. Щелкунов Е. Л. Матер. X Всесоюзной конф. фармакологов, Волгоград, 1962, 402—403.
12. Щелкунов Е. Л. Резюме докладов 2-й Венгерской конф. по вопр. терапии и фармакол. исследовательских работ, Будапешт, 1962, 64.
13. Щелкунов Е. Л. Фармакол. и токсикол., 1964, 5, 628.
14. Щелкунов Е. Л. Тр. Ленингр. науч.-исслед. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева, Л., 1966, т. XXXIV, 115.
15. Babbini M., Missere G., Tonini G. In «book» Techniques for the study of psychotropic drugs (ed. by G. Tonini), Bologna, 1961, 88.

16. Carl 243.
17. Carl
18. Corr Pharm
19. Dha macol
20. Dha macol
21. Desl wal
22. Dom 1959,
23. Erns
24. Ferr 8, 271
25. Fog cologi
26. Glow exp. T
27. Glow 18, 120
28. Halli J. Pha
29. Haef Pharm
30. Heri macod
31. Hürl depres April
32. Ivers
33. Janss 1960, 1
34. Janss kens
35. Lapi
36. Maxw
37. Maxw ley et
38. Metys codyn.
39. Morp talis, 1
40. Osbo 273.
41. Plets and P.
42. Qinto
43. Rand Toxicol



16. Carlsson A., Waldeck B. J. Pharm. pharmacol., 1965, 17 243.
17. Carlton P. L. The Pharmacologist, 1960, 2, 70.
18. Corne S. J., Pickering R. W., Warner B. T. Brit. J. Pharmacol., 1963, 20, 106.
19. Dhawan V. N., Saxena P. N., Gupta G. P. Brit. J. Pharmacol., 1960, 15, 285.
20. Dhawan V. N., Saxena P. N., Gupta G. P. Brit. J. Pharmacol., 1961, 16, 137.
21. Deshpande V. R., Sharma M. L., Kherdikar P. R., Grewal R. S. Brit. J. Pharmacol., 1961, 17, w. 7.
22. Domenjoz R., Theobald W. Arch. intern. pharmacodyn., 1959, 120, 450.
23. Ernst A. M., Smelic P. G. Experientia, 1966, 22, 837.
24. Ferrini R., Glässer A. Psychopharmacologia (Berl.), 1965, 8, 271.
25. Fog R. L., Randrup A., Pakkenberg H. Psychopharmacologia (Berl.), 1967, 11, 179.
26. Glowinski J., Axelrod J., Iversen L. L. J. Pharmacol. exp. Ther., 1966, 153, 1, 30.
27. Glowinski J., Baldessarini R. J. Pharmacol. Rev., 1966, 18, 1201.
28. Halliwell G., Quinton R. M., Williams F. E., Brit. J. Pharmacol., 1964, 23, 330.
29. Haefely W., Hürlimann A., Thoenen H. Helv. Physiol. Pharmacol., Acta, 1964, 22, 1, 15.
30. Herr F., Stewart J., Charest M.-P. Arch. intern. Pharmacodyn., 1961, 134, 34, 328—342.
31. Hürlimann A., Thoenen N., Haefely W. In book Antidepressant drugs (Proc. of the first intern. symp. in Milan, April 1966), 1967, 168.
32. Iversen L. L. J. Pharm. Pharmacol., 1965, 17, 62.
33. Janssen P. A. J., Jageneau A. H. M. Arzneimittel-Forsch., 1960, 10, 1003.
34. Janssen P. A. J., Niemegeers C. J. E., Schellekens K. H. L. Arzneimittel-Forsch., 1965, 15, 104.
35. Lapin I. P. Psychopharmacologia (Berl.), 1962, 3, 6, 413.
36. Maxwell D. R., Palmer H. T. Nature, 1961, 191, 84.
37. Maxwell D. R. Neuro-Psychopharmacology, (ed. by P. B. Bradley et al.), 1964, 3, 501.
38. Metysová J., Metys J., Votava Z. Arch. intern. Pharmacodyn., 1963 144, 3—4, 481.
39. Morpurgo C., Theobald W. Med. et Pharmacol. Experimentalis, 1965, 12, 226.
40. Osborn M., Sigg E. B. Arch. intern. Pharmacodyn., 1960, 129, 273.
41. Pletscher A. Neuro-Psychopharmacology (ed. by D. Bente and P. B. Bradley), 1965, 4, 16.
42. Quinton R., Halliwell G. Nature, 1963, 200, 178.
43. Randrup A., Munkvad I., Udsen P. Acta Pharmacol. et Toxicol., 1963, 20, 145.



44. Randrup A., Munkvad I. *Acta Pharmacol et Toxicol.*, 1964, 21, 272.
45. Randrup A., Munkvad I. *Psychopharmacologia (Berl.)*, 1965, 7, 416.
46. Randrup A., Scheel-Krüger J. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1966, 18, 752.
47. Randrup A., Munkvad I. *Nature*, 1966, 211, 540.
48. Randrup A., Jonas W. J. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1967, 19, 483.
49. Schelkunov E. L. *Activitas Nervosa Superior*, 1967, 9, 2, 207.
50. Scheel-Krüger J., Randrup A. *Life Sci.*, 1967, 6, 1389.
51. Sigg E. B. The first Hahnemann Symposium on Psychosomatic Medicine, 1962, p. 671.
52. Sigg E. B., Gyermek L., Hill R. T. *Psychopharmacologia (Berl.)*, 1965, 7, 144.
53. Smelik P. G., Ernst A. M. *Life Sci.*, 1966, 5, 1485.
54. Stein L. The first Hahnemann Symposium on Psychosom. Medicine, 1962, 297.
55. Stein L. *Rec. Advances Biol. Psychiat.*, 1962, 4, 288.
56. Ther L., Schramm H. *Arch. intern. Pharmacodyn.*, 1962, 138, 302.
57. Theobald W., Büch O., Kunz H. A. *Arzneimittel-Forsch.*, 1965, 15, 117.
58. Thoenen H., Hürlimann A., Haefely W. J. *Pharmacol. exp. Ther.*, 1964, 144, 405.
59. Vane J. R. In book: *Adrenergic Mechanisms* (ed. by Vane J. et al.), Ciba Symposium, London, 1960.
60. Vernier V. V. *Dis. Nerv. Syst.*, 1961, 22, 5, 1.
61. Weissman A. *The Pharmacologist (Wasch.)*, 1961, 3, 60.
62. Weissman A., Koe B. K., Tenen S. S. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1966, 151, 3, 339.

## TESTS OF AMPHETAMINE AND APOMORPHINE STEREOTYPES IN DIFFERENTIATING ANTIDEPRESSANTS AND NEUROLEPTICS

*E. L. Schelkunov*

Simple noninstrumental behavioral tests of amphetamine stereotypy (in rats), apomorphine stereotypy (in mice and rats) and apomorphine-produced forced pecking (in pigeons) are described. These tests are based on registration of existence and duration of stereotypies. Antidepressants significantly prolong duration of stereotypies whereas neuroleptics abolish (in sufficient doses) or shorten them. The tests described differentiate also strong (stelazine, majoetil, haloperidol) and weak (chlorpromazine, promazine) neuroleptics.



Data on the mode of action of amphetamine and apomorphine as well as some differences of the reported tests are discussed.

Stereotypes reported in this article are used as examples to discuss a problem of biological models for testing psychopharmaca and a problem of «similarity» between such models and psychiatric patient as «biological integrators» of elementary neuromediator effects of drugs.

PHINE  
NG  
TICS

f ampheta-  
eotypy (in  
forced pe-  
are based  
tereotypies.  
a of stereo-  
ient doses)  
ntiate also  
reak (chlor-



## ГИПОТЕРМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ РЕЗЕРПИНО- ПОДОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ У МЫШЕЙ КАК ТЕСТЫ ДЛЯ РАЗГРАНИЧЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ, ХОЛИНОЛИТИКОВ И НЕЙРОЛЕПТИКОВ

*Е. Л. Щелкунов и И. П. Лапин*

Отдел психофармакологии (руководитель — *И. П. Лапин*) Ленин-  
градского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева.

В одной из последних работ, вышедших из нашего отдела [15], сообщалось, что с помощью теста гипотермии, вызванной у мышей резерпином, удастся различать действие антидепрессантов и холинолитиков, если вводить препараты за 3 ч до резерпина. При такой процедуре опыта антидепрессанты уменьшают гипотермию, а холинолитики нет, в то время как при введении препаратов за 15 мин, и особенно через 1 или 2 ч после резерпина, оба класса противодействуют резерпину [15]. Продолжение этих экспериментов привело к замене резерпина сходными с ним по строению и активности препаратами, но значительно быстрее и кратковременнее действующими. Из таких препаратов были испытаны на мышах и крысах тетрабеназин, Ро 4-1284 (Ро — от названия фирмы «Хофман ля Рош» \*) и бензхинамид.

Уже с начала 60-х годов известны преимущества этих быстродействующих препаратов перед резерпином

\* Химическое название — 2-окси-2-этил-3-изобутил-9, 10-диметокси-1, 2, 3, 4, 6, 7-гексагидробензо-[а] хинолизин. Ро 4-1284 и тетрабеназин получены благодаря любезности доктора Хэфели из фармакологической лаборатории фирмы «Хофман ля Рош» (Базель), которому выражаем глубокую благодарность.



для оценки антидепрессантов группы имипрамина на животных, в силу чего Ро 4-1284 [8, 9, 10, 16, 21] и тетрабеназин [13, 19, 22] стали предпочитать в фармакологическом эксперименте резерпину. Эти преимущества состоят, главным образом, в том, что антагонистическое действие трициклических антидепрессантов проявляется против Ро 4-1284, тетрабеназина и бензхинамида значительно более отчетливо, чем против резерпина.

Одна из наиболее известных в изучении антидепрессантов лабораторий — лаборатория химической фармакологии Национальных институтов здравоохранения (США, Бетесда), руководимая доктором Б. Б. Броди, практически все исследования по фармакологии антидепрессантов проводит с использованием их антагонизма с Ро 4-1284, а не с резерпином. Однако гипотермия, вызываемая Ро 4-1284 (как и тетрабеназином), обычно не оценивается, а все внимание уделяется седативному эффекту препарата и его извращению у крыс под влиянием антидепрессантов. Почему антидепрессанты более выраженно влияют на эффекты Ро 4-1284, тетрабеназина и бензхинамида, чем на эффекты резерпина, стало известно из биохимических работ. Оказалось, что резерпиноподобные препараты производят более мощный «выброс» норадреналина в мозгу (быстрее и резче опустошают депо норадреналина). Этот выброс и является необходимым фактором, через который опосредствуется антагонистический эффект антидепрессантов [20, 23]. Чем быстрее и резче этот выброс, тем лучше проявляется действие антидепрессантов [20]. Из всех резерпиноподобных препаратов быстрее и резче истощает запасы норадреналина в мозгу Ро 4-1284 [20].

С точки зрения лабораторной практики, быстродействующие резерпиноподобные препараты имеют очевидное преимущество перед резерпином и потому, что укорачивают эксперимент на несколько часов, обеспечивая возможность повторных опытов (через 5—7 дней) на животных без признаков последствия от предшествовавших опытов и без значительного отсева животных, наблюдаемого при повторных введениях резерпина. Кроме того, в отношении тетрабеназина известно, что он обладает большей избирательностью действия, чем резерпин, освобождая катехоламины и серотонин пре-



имущественно из мозга и мало — из периферических структур [13, 17]. Это позволяет ожидать, что антагонизм антидепрессантов с тетрабеназином будет в большей степени, чем в случае резерпина, отражать их действие именно на центральные мозговые структуры.

В настоящей работе излагаются данные о влиянии на гипотермические эффекты резерпиноподобных препаратов (бензхинамида, тетрабеназина и Ро 4-1284) у мышей антидепрессантов, холинолитиков и нейролептиков. Кроме того, в качестве потенциальных антидепрессантов исследовали пропионильные и изобутирильные производные 2-хлорфенотиазина [3, 6] и иминодибензила [1, 2].

### Методика

Опыты выполнены на беспородных белых мышах обоего пола (всего 4000 животных). Во время опыта мыши находились в группах по 7—8 животных в стеклянных банках диаметром 12 см и высотой 7 см. Комнатную температуру поддерживали в пределах 19—20°. Все препараты вводили внутрибрюшинно в объеме 0,01 или 0,05 мл на 1 г веса тела, за 1 ч (в отдельных опытах за 30 мин) до введения бензхинамида (100—150 мг/кг), тетрабеназина (30 мг/кг) или Ро 4-1284 (5 и 10 мг/кг). Температуру измеряли ректально электротермометром при введении антидепрессантов, холинолитиков или новых соединений, затем при введении резерпиноподобных препаратов и далее через 30, 90 и 150 мин — в случаях бензхинамида и тетрабеназина и через 30, 60 и 120 мин — в случае Ро 4-1284. Падение температуры после резерпиноподобных препаратов в контроле (после предварительного введения дистиллированной воды) сравнивали с соответствующим падением температуры после введения исследованных препаратов по тесту Стьюдента — Фишера.

### Результаты исследования

Протокол типичного опыта с исследованием бензхинамидной гипотермии приведен в табл. 1.

В суммарной сводной табл. 2, составленной на основании таких опытов, представлены результаты исследо-

Влияние  
(проток

п	Исходная Т	
14	38,7	Д
7	38,2	Д
7	38,2	Н
7	38,4	А
7	38,6	А
7	38,3	С
7	38,4	А

Прим  
раты — 10  
ΔT<sup>2</sup>, ΔT<sup>3</sup>  
\* p < 0,  
\*\* p < 0,  
\*\*\* p < 0

вания а  
ацильных  
бензила  
При  
термию,  
рах посл  
наблюда  
(антагон  
В тех  
достигал  
эффект с  
ности из  
дозы дан  
табл. 2,  
из трех  
ной дозы



Таблица 1

Влияние антидепрессантов и холинолитиков на гипотермический эффект бензхинамида  
(протокол опыта от 17/II 1967; температура воздуха +20°C)

п	Исходная Т	1-е введение	$\Delta T^1$ через 30 мин	2-е введение через 30 мин	$\Delta T^2$ через 30 мин	$\Delta T^3$ через 90 мин	$\Delta T^4$ через 150 мин
14	38,7	Дистил. вода	-0,33	бензхинамид 150 мг/кг	-2,45	-2,54	-2,42
7	38,2	ДМИ	-0,89	"	+0,76***	-0,31***	-0,57***
7	38,2	Нортриптилин	-0,57	"	-0,01***	-1,34**	-1,81
7	38,4	Амитриптилин	-0,30	"	-0,94***	-2,14	-2,36
7	38,6	Атропин	-0,71	"	-2,32	-2,45	-1,92
7	38,3	Скополамин	-0,26	"	-3,30	-3,22	-3,13
7	38,4	Амизил	-0,30	"	-2,49	-3,74	-4,65*

Примечание. Амитриптилин — 5 мг/кг, остальные препараты — 10 мг/кг внутривенно.  $\Delta T^1$  — от момента 1-го введения;  $\Delta T^2$ ,  $\Delta T^3$  и  $\Delta T^4$  — от момента 2-го введения.

\*  $p < 0,05$ .

\*\*  $p < 0,01$ .

\*\*\*  $p < 0,001$  к контролю.

вания антидепрессантов, холинолитиков и некоторых ацильных производных 2-хлорфенотиазина и иминодибензила по их влиянию на бензхинамидную гипотермию.

При наличии какого-то влияния препарата на гипотермию, это влияние было однозначным во всех 3 измерениях после введения резерпиноподобных препаратов, т. е. наблюдалось или ослабление гипотермического действия (антагонизм), или усиление его (синергизм).

В тех случаях, когда антагонизм или синергизм не достигали уровня статистической значимости ( $p > 0,05$ ), эффект обозначался как нулевой (0). Ввиду однозначности изменений гипотермии под влиянием указанной дозы данного препарата в данном опыте, в суммарных табл. 2, 3 и 6 для простоты приводятся данные одного из трех замеров данного опыта, в котором эффект данной дозы препарата был наиболее выражен. Так, напри-



Влияние эталонных антидепрессантов, холинолитиков и ацильных производных 2-хлорфенотиазина и иминодибензила на бензхинамидную гипотермию

О — отсутствие достоверного эффекта ( $p > 0,05$ ); А, а — антагонизм;  
С, с — синергизм]

Препараты		Доза в мг/кг					
		2	5	10	20	40	80
Эталонные антидепрессанты	Имипрамин ДМИ Амитриптилин Нортриптилин Тримепримин	О О А А С О О А	А А А А	А А А А А А А А А	О О	А**	
Адреносенсибилизатор	Кокаин		а	а а			
Стандартные и центральные (М — и Н —) холинолитики	Атропин Скополамин Амизил Метамизил Пентафен Тропазин Арпенал Тифен Бензацин			О а О О О	О	А О О С	А О О С
4* Хлорацизин ОП-206	$\text{O}=\text{C}-\text{CHR}_1-\text{CH}_2-\text{R}_2$	$\text{R}_1 \quad \text{R}_2$ I N (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> II N (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> III N (CH <sub>3</sub> ) IV N V N VI N (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> VII N VIII N IX N	С Са	а О О а О	О О а А А А А А А А а О А О О О О с О О О	А А А А а О О О О	А А А О О О О
ИПК-16 ИПК-17 ИПК-18 ИПК-23 ИПК-41 ИПК-40 ИПК-38 ИПК-51*	$\text{O}-\text{C}-\text{CHR}_1-\text{CH}_2-\text{R}_2$	II N (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> III N (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> IV NHCH <sub>3</sub> V N VI N (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> VII N (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> VIII N		О О О О а О с с О	а О О А с с О	О А с с с с	О О с О С

а, с — p < 0,05; а, с — p < 0,02; А, С — p < 0,01

Статистическая достоверность антагонизма или синергизма:  $a, c - p < 0,05$ ;  $\underline{a}, c - p < 0,02$ ;  $A, C - p < 0,01$ ;  $\underline{A}, \underline{C} - p < 0,001$ .

\* Диэтиламинопропил — иминодибензил.

\*\* Относительное антигипотермическое действие.



Таблица 2

Влияние эталонных антидепрессантов, холинолитиков и ацильных производных 2-хлорфенотиазина и иминодибензила на бензхинамидную гипотермию

[О — отсутствие достоверного эффекта ( $p > 0,05$ ); А, а — антагонизм;  
С, с — синергизм]

Препараты		Доза в мг/кг					
		2	5	10	20	40	80
Эталонные антидепрессанты	Имипрамин	О О	<u>А</u> <u>А</u>	<u>А</u> <u>А</u> <u>А</u>			
	ДМИ	А А	<u>А</u>	<u>А</u> <u>А</u> <u>А</u>			
	Амитриптилин	С <u>О</u>		<u>А</u>			
	Нортриптилин	О А	А	<u>А</u>			
	Тримепримин			<u>О</u>	О О	<u>А</u> **	
Адреносенсибилизатор	Кокаин		а	<u>а</u> <u>а</u>			
Стандартные и центральные (М — и Н —) холинолитики	Атропин			О а О	О	А О	А О
	Скополамин			<u>О</u>		О	О С
	Амизил			О О		С	
	Метамизил						
	Пентафен					с	С
	Тропацин					О	<u>С</u>
	Арпенал					с	О
	Тифен					С	О
	Бензацин					<u>О</u>	<u>С</u>
Хлорацизин ОП-206 I	<div><div><div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div>						



4\*

Хлорацизин  
ОП-206

I

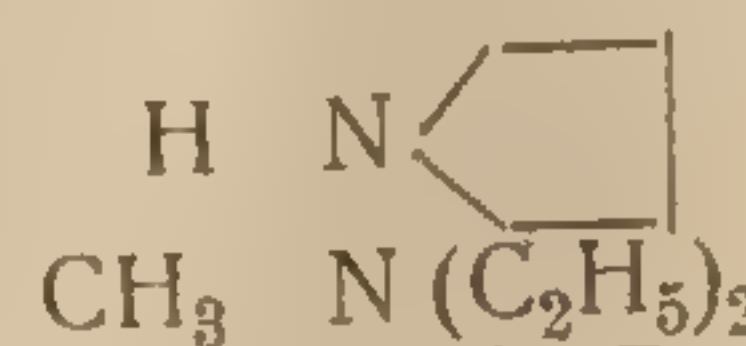
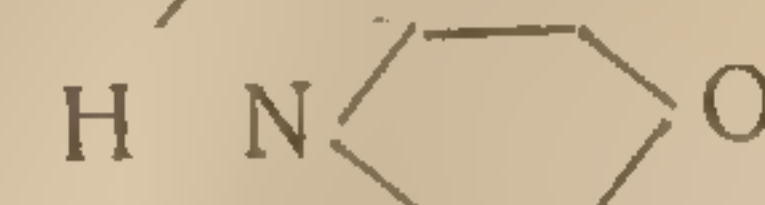
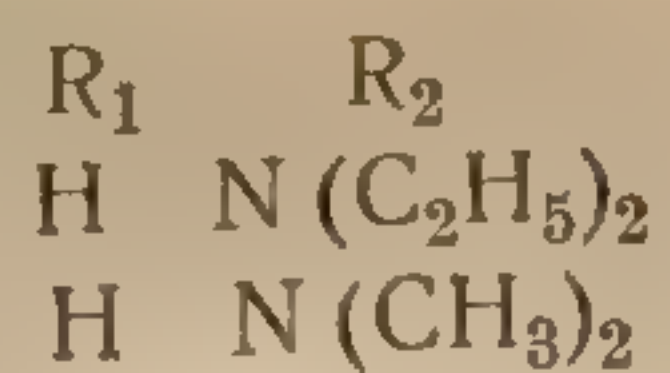
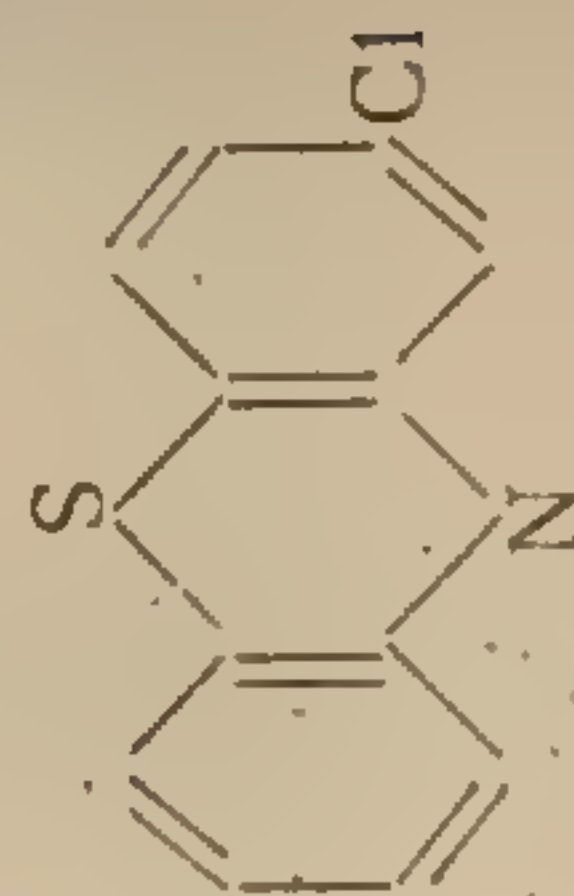
III

II

VII

XIII

X

C

C a

a

O O a

O

O O a A A

A A AA A

a O A O O

AAAA aA

O O

A

O

C

O

ИПК-16

ИПК-17

ИПК-18

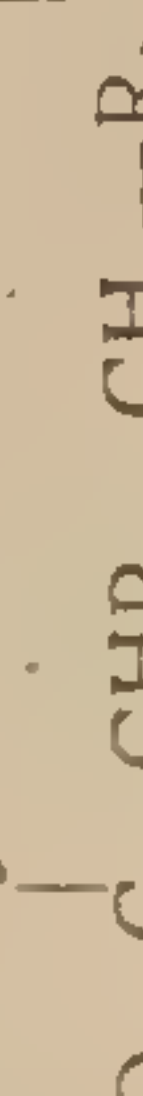
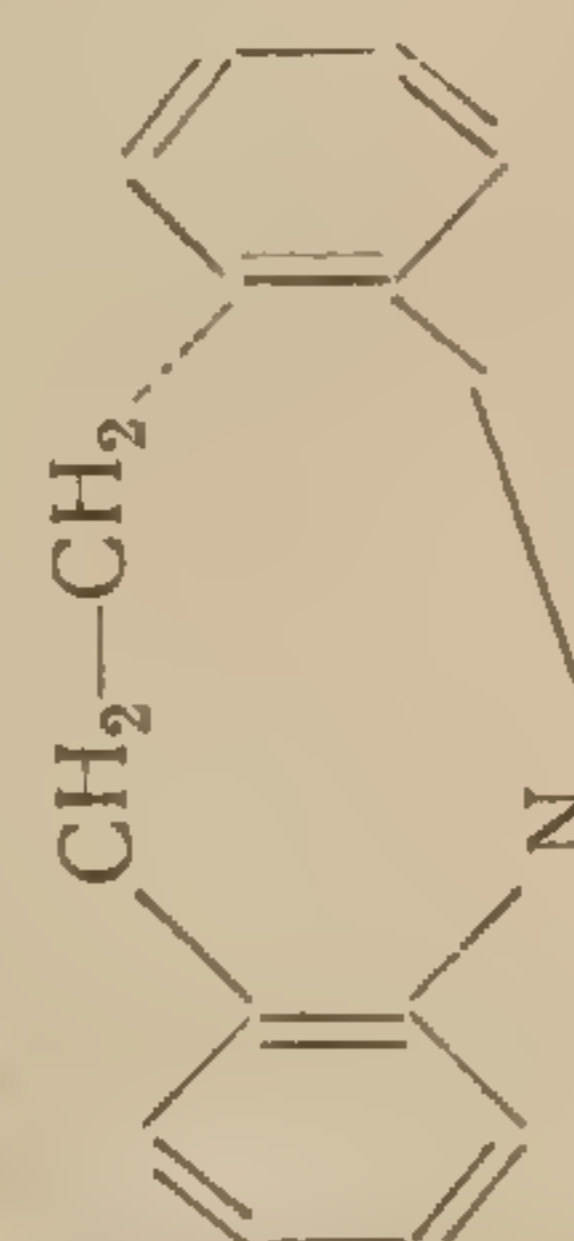
ИПК-23

ИПК-41

ИПК-40

ИПК-38

ИПК-51\*



O

O

O O

O a

O

CCCc

O

a O OA

O

A

CCCc c

O

O

CC

O

C

Статистическая достоверность антагонизма или синергизма: a, c —  $p < 0,05$ ; a, c —  $p < 0,02$ ; A, C —  $p < 0,01$ ; A, C —  $p < 0,001$ .

\* Диэтиламинопропил — иминодибензил.

\*\* Относительное антигипотермическое действие.



Табл. 3

Влияние эталонных антидепрессантов, холинолитиков и ацильных производных 2-хлорфенотиазина и иминодибензила на тетрабеназиновую гипотермию

Препараты	Доза в мг/кг					
	2	5	10	20	40	80
Имипрамин	А А	А	АА		а*	а*
ДМИ	А	А	А		А*	
Амитриптилин	а	А	А			
Нортриптилин	а	А	А			
Тримепримин				О	А*	
Кокаин			О		А	
Атропин				О с О	А О а	
Скополамин			С	О О	О О	О
Амизил			О	С	С	
Метамизил				С	С	
Пентафен					О	С
Тропазин				О	О	
Арпенал					О	
Тифен					О	С
Бензацин					с	О
Дифацил					с	О
Хлорацизин		А	О А А	А А		С
ОП-206			А а	А		
I	А	А	а А	А		
III			О с	а а А		
II				О	А	
VII				О	О	О
XIII				С	О с	
X						
ИПК-16			О А	А О О	а	
ИПК-17	А	А	А	А А		
ИПК-18	а	А	О	А		
ИПК-23			О	А О А А	А	
ИПК-41				О		
ИПК-40				О О	А	
ИПК-38				А	О А	
ИПК-51				О	О	

\* «Относительное» антигипотермическое действие, т. е. предупреждение или уменьшение дальнейшего падения температуры под влиянием тетрабеназина на фоне значительной гипотермии от предварительно введенного препарата [4].

Обозначения см. в подписи к табл. 2.



мер, если эффект препарата через 30, 90 и 150 мин после бензхинамида (тетрабеназина) выражался соответственно как О, А, а (см. подпись к табл. 2), то в суммарной таблице эффект данной дозы препарата в этом опыте обозначался как А.

Таблица 4

Влияние нейролептиков, антисеротонинов и адренолитиков на бензхинамидную гипотермию

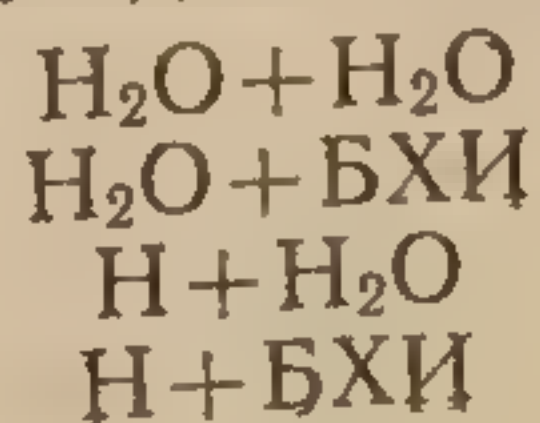
Препарат	Доза в мг/кг		
	1	2	10
Стелазин	О	О	С
Трилафон	О	С	С
Галоперидол	С	С	а*
Аминазин	С	С	А*
Нозинан	С	О	О
Труксал	С		А*
BOL-148			С
Дезерил			О
Ципрогептадин		А	О
МСЕ			О
Дибенамин		О	
Дигидроэрготоксин			

\* «Относительное» антигипотермическое действие.  
Обозначения см. в подписи к табл. 2.

Влияние нейролептиков, а также антисеротонинов (BOL-148, ципрогептадин, дезерил, МСЕ) и периферических адренолитиков (дибенамин, дигидроэрготамин) на бензхинамидную гипотермию представлены в табл. 4.

Соответствующие данные для тетрабеназиновой гипотермии приведены в табл. 5.

При рассмотрении табл. 4 и 5, в которых представлено влияние нейролептиков на бензхинамидную и тетрабеназиновую гипотермию, необходимо иметь в виду следующее. Опыты проводились по схеме:





Влияние нейролептиков на тетрабеназиновую гипотермию

Табл. 5

Препарат	Доза в мг/кг	
	1	10
Стелазин	C	C
Трилафон	c	a*
Галоперидол	C	A*
Аминазин	O	A*
Нозинан	C	A*
Труксал		A*

\* «Относительное» антигипотермическое действие.  
Обозначения см. в подписи к табл. 2.

где БХИ — бензхинамид (или тетрабеназин), а Н — нейролептик. Падение температуры —  $\Delta T$  — вычислялось по отношению к температуре в момент 2-го введения. Если гипотермический эффект БХИ (скорректированный путем вычитания эффекта 2-го введения  $H_2O$ ) был больше после введения Н, чем после введения  $H_2O$ , то констатировался синергизм. Если гипотермический эффект БХИ после Н был меньше, чем после  $H_2O$ , то констатировался антагонизм. При определении достоверности антагонизма или синергизма при данном временном интервале общая средняя квадратическая ошибка складывалась из ошибок 4 составляющих величин:

$$m^2 = \sqrt{m_1^2 + m_2^2 + m_3^2 + m_4^2}$$

Антагонизм нейролептиков по отношению к гипотермическому эффекту бензхинамида или тетрабеназина констатировался только после больших доз нейролептиков — 10 мг/кг. При этом сами нейролептики вызывали очень значительное падение температуры (5—10°, т. е., как правило, большее, чем от бензхинамида или тетрабеназина), так что суммарное падение температуры в случае Н+БХИ было больше, чем в случае  $H_2O$  + БХИ («относительный антагонизм»). Этот «относительный антагонизм» включал случаи, когда падение температуры от БХИ на фоне нейролептиков было уменьшено, а также и те случаи, где БХИ уменьшал

продолжающ...  
пературы...  
гипертермию

Таким же...  
и другие фа...  
зах, которые...  
температуры...  
ков. Гипотер...  
подобных п...  
150 мг/кг) и

Влияние...  
препаратов...  
случаях бен...  
(табл. 3) и Р

«Классиче...  
прамин, ДМИ...  
антигипотерм...  
Холинолитики...  
антигипотерм...  
диапазоне до...  
ном количест...  
Исключением...  
антигипотерм...

Часть аци...  
иминодибензи...  
ветвленные») ...  
действия во в...  
пропионильны...  
числе диэтиль...  
морфолиновое...  
2 и 3) проявл...  
потермическое...  
санты: антиги...  
ляться в дозах...  
относится к с...  
бензила, прояв...  
мическое дейс...  
трабеназином...  
бензхинамидно...  
являет лишь м...  
(ИПК-17) ами...  
бензила. Более



5  
продолжающееся в отдаленные интервалы падение температуры от самого нейролептика («относительное гипертермическое» действие БХИ).

Таким же «относительным антагонизмом» обладали и другие фармакологические агенты, примененные в дозах, которые вызывали столь же интенсивное падение температуры ( $5-10^{\circ}$ ), как и большие дозы нейролептиков. Гипотермический эффект резерпина и резерпиноподобных препаратов уменьшали пирамидон ( $100-150$  мг/кг) и фенигама ( $200$  и  $300$  мг/кг).

Влияние антидепрессантов, холинолитиков и новых препаратов на гипотермию в основном однозначно в случаях бензхинамидной (табл. 2), тетрабеназиновой (табл. 3) и Ро (табл. 6) гипотермии.

«Классические» эталонные антидепрессанты (имипрамин, ДМИ, амитриптилин, нортриптилин) оказывают антигипотермическое действие, начиная от  $2-5$  мг/кг. Холинолитики, за исключением атропина, не оказывают антигипотермического действия во всем исследованном диапазоне доз до  $40-80$  мг/кг. Наоборот, в значительном количестве случаев они усиливают гипотермию. Исключением является атропин, который проявляет антигипотермическое действие в дозах от  $20-40$  мг/кг.

Часть ацильных производных 2-хлорфенотиазина и иминодибензила, в том числе все изобутирильные («разветвленные») препараты, лишены антигипотермического действия во всем диапазоне доз до  $40-80$  мг/кг. Часть пропионильных производных 2-хлорфенотиазина, в том числе диэтильное (хлорацизин), диметильное (ОП-206), морфолиновое (III) и монометильное (I) (см. табл. 2 и 3) проявляют несколько менее выраженное антигипотермическое действие, чем эталонные антидепрессанты: антигипотермическое действие начинает проявляться в дозах от  $5-10$  мг/кг. В меньшей степени это относится к соответствующим производным иминодибензила, проявляющим достаточно четкое антигипотермическое действие в тесте гипотермии, вызванной тетрабеназином (табл. 3) и Ро 4-1284 (табл. 6). В тесте бензхинамидной гипотермии некоторую активность проявляет лишь монометильное (ИПК-18) и диметильное (ИПК-17) аминопропионильные производные иминодибензила. Более детально зависимость между структурой



Табл. 6

Влияние эталонных антидепрессантов, холинолитиков и ацильных производных иминодибензила на гипотермию, вызванную Ро 4-1284

Препараты (внутрибрюшинно)	Дозы в мг/кг					
	0,1*	1	5	10	20	40
Влияние на гипотермию						
Имипрамин	а	А	А А	А А А А	А А А А	
ДМИ	А	А	А А А А	А А А	А А	
Амитриптилин	О	А	А			С
Имипрамин — N — оксид	а	А	А	А А		
Траусабун	О	а	О а	А		
Тримепримин			О	О О О	О	
Атропин		О	О	О	а	О а
Скополамин			О	а**	О	О О
Амизил			О	с	О О с	О
Метамизил			О		О	О
Пентафен					О	С
Дифацил					О	О
Тропацин					О	О
Хлорацизин					А а А	
ИПК-16					А А О	
ИПК-17				а	А а	
ИПК-18				а	А	
ИПК-23				С	О С	
ИПК-38				О	О	
ИПК-40				О	О	
ИПК-41				О	О	
ИПК-51				О	О	

\* Результаты через 2 ч (а не через 1 ч, как в других случаях) после введения Ро 4-1284.

\*\* Сам скополамин в контроле вызвал значительную гипертермию (+2,7°).

Обозначения те же, что в табл. 2 и 3.

аминопропионильных производных 2-хлорфенотиазина и иминодибензила и их активностью в данных тестах разобраны в соответствующей работе [3].

Можно отметить, что бензхинамидная гипотермия в общем несколько менее подвержена антигипотермическому действию всех препаратов сравнительно с гипотермией, вызываемой тетрабеназином и Ро 4-1284, и поэтому более четко разграничивает отдельные препараты.



Таким образом, описанные тесты качественно отграничивают холинолитики (за исключением атропина) от эталонных антидепрессантов и от некоторых пропионильных производных 2-хлорфенотиазина и иминодибензила, близких по эффектам к эталонным антидепрессантам. Между атропином и антидепрессантами в этих тестах наблюдается количественное различие.

### Обсуждение

Сопоставляя тесты бензхинамидной, тетрабеназиновой и Ро-гипотермии с тестом апоморфиновой гипотермии [4, 6], можно отметить, что антидепрессанты и холинолитики, а также исследованные новые препараты [3] влияют на них сходным образом. Апоморфиновая гипотермия несколько менее подвержена антигипотермическому действию препаратов и более четко разграничивает отдельные препараты и группы препаратов. В частности, атропин, в числе прочих холинолитиков, не уменьшает гипотермического эффекта апоморфина.

Отмеченное сходство апоморфиновой гипотермии с гипотермией, вызываемой резерпиноподобными препаратами, также может говорить в пользу высказанного предположения о возможном сходстве механизмов их центрального действия, опосредствованного вмешательством в обмен моноаминов мозга [4, 5].

Что касается нейролептиков (табл. 4 и 5), то в достаточной эффективных дозах (1—2 мг/кг), которые сами по себе не оказывают сильного гипотермического действия, они или не влияют, или, как правило, усиливают гипотермическое действие бензхинамида, тетрабеназина и Ро 4-1284, как и резерпина. В больших дозах (10 мг/кг) на фоне очень значительной собственной гипотермии (5—10°) они уменьшают гипотермический эффект резерпиноподобных препаратов, проявляя, таким образом, «относительное» антигипотермическое действие (см. также [4]). Можно думать, что это «относительное» антигипотермическое действие нейролептиков в значительной степени неспецифично и отражает влияние исходно сниженной температуры на гипотермические эффекты резерпина и резерпиноподобных препаратов. Об этом говорит наблюдающаяся корреляция между ве-



личинами собственного гипотермического действия и «относительного» антигипотермического эффекта. В частности, стелазин, у которого собственный гипотермический эффект наименьший, не проявлял «относительного» антигипотермического действия и в дозе 10 мг/кг.

О неспецифичности «относительного» противорезерпинового действия нейролептиков говорит и отмеченный выше факт уменьшения гипотермического эффекта резерпина и резерпиноподобных препаратов на фоне агентов (пирамидона и фенигама), снижающих температуру тела в примерно равной с нейролептиками степени.

Таким образом, исследование влияния нейролептиков на гипотермию, вызванные резерпином и резерпиноподобными препаратами, выявляет также и существенное различие между ними, с одной стороны, и апоморфиновой гипотермией — с другой. В случае апоморфиновой гипотермии, как было ранее нами установлено [4], нейролептики уже в малых дозах обладают антигипотермическим действием.

Наблюдаемое различие между гипотермией, вызываемой резерпином и резерпиноподобными препаратами, и апоморфиновой гипотермией может найти объяснение, если предположить, что в отличие от первых, нарушающих, как известно, механизм накопления катехоламинов и серотонина в клеточных гранулах при сохранной эффективности концентрационного «насоса» мембраны нейронов, апоморфин нарушает именно этот последний механизм, — возможно, наряду с нарушением механизма накопления в гранулах.

Такое предположение позволяет объяснить также другие особенности действия апоморфина и его взаимодействия с другими препаратами.

### Выводы

1. При введении за 30—60 мин до бензхинамида (100—150 мг/кг) тетрабеназина (30 мг/кг) или Ро 4-1284 (10 мг/кг), эталонные антидепрессанты (имипрамин, ДМИ, амитриптилин, нортриптилин) в дозах от 1—5 мг/кг (в ряде опытов и от 0,1 мг/кг) уменьшают гипотермию, вызываемую этими препаратами.

2. Хо  
пентафе  
яют на  
препарат  
атропин,  
янное ан

3. Не  
нотиазин  
оказыва  
от 5 до  
тестам к  
там. Эти  
рацизин)  
депресса  
термичес  
2-хлорфе  
гипотерм  
тов или у

5. Ги  
паратов  
ментальн  
литиков

6. Об  
указаннь  
термией,

1. Лапи
- терева
2. Лапи
3. Лапи
4. Щелк
5. Щелк
6. Щелк
- стр. 89
7. Щелк
- ин-та
8. Bicke
- 611.
9. Brodi
- chiatry
10. Brodi
5. 454.
11. Gara
- tini S.,



2. Холинолитики (скополамин, амизил, метамизил, пентафен, тропацин, арпенал, тифен, бензацин) не влияют на гипотермические эффекты резерпиноподобных препаратов или усиливают их. Исключением является атропин, который в дозах от 20 мг/кг оказывает непостоянное антигипотермическое действие.

3. Некоторые пропионильные производные 2-хлорфенотиазина и, в меньшей степени, иминодибензила также оказывают противогипотермическое действие в дозах от 5 до 20 мг/кг, непосредственно примыкая по данным тестам к упомянутым выше эталонным антидепрессантам. Эти пропионильные производные (включая хлорацизин) отличаются от указанных эталонных антидепрессантов несколько меньшей силой противогипотермического действия. Изобутирильные производные 2-хлорфенотиазина и иминодибензила не влияют на гипотермическое действие резерпиноподобных препаратов или усиливают его.

5. Гипотермические эффекты резерпиноподобных препаратов могут служить в качестве тестов для экспериментального отграничения антидепрессантов от холинолитиков и нейролептиков.

6. Обсуждаются черты сходства и различия между указанными видами гипотермии и апоморфиновой гипотермией, а также их возможные причины.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лапин И. П. Тр. Ленингр. науч.-исслед. ин-та им. В. М. Бехтерева, т. XXXIV, 1966, 63.
2. Лапин И. П. Настоящий сборник, стр. 11.
3. Лапин И. П., Щелкунов Е. Л. Настоящий сборник, стр. 130.
4. Щелкунов Е. Л. Настоящий сборник, стр. 62.
5. Щелкунов Е. Л. Настоящий сборник, стр. 24.
6. Щелкунов Е. Л., Лернер И. М. Настоящий сборник, стр. 89.
7. Щелкунов Е. Л. Тр. Ленингр. науч.-исслед. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева, 1966, т. XXXIV, 115.
8. Bickel M. H., Brodie B. B. *Int. J. Neuropharmacol.*, 1964, 611.
9. Brodie B. B. In *The Scientific Basis of Drug Therapy in Psychiatry* (Eds. Marks J., Pare C. M. B.), Oxford, 1965, 127.
10. Brodie B. B., Bickel M. H., Sulser F. *Med. exp.*, 1961, 5, 454.
11. Garattini S., Jori A. In *Antidepressant Drugs* (Eds. Garattini S., and Dukes M. N. G.), Amsterdam, 1967, 179.



12. Garattini S. et al. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1962, 14, 50.
13. Heise G. A., Boff E. *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1960, 129, 155.
14. Lapin I. P. In *Antidepressant Drugs* (Eds. Garattini S., Dukkes M. N. G.), Amsterdam, 1967, 266.
15. Lapin I. P. *Psychopharmacologia*, 1967, 11, 79.
16. Matussek N., Rüther E. *Med. Pharmacol. exp.*, 1965, 12, 217.
17. Pletscher A. *Science*, 1957, 126, 507.
18. Stille S. *Arzneimittel-Forsch.*, 1964, 14, 534.
19. Stone C. A. In *Antidepressant Drugs* (Eds. Garattini S., Dukkes M. N. G.), Amsterdam, 1967, 158.
20. Sulser F., Soroko F. *Psychopharmacologia*, 1965, 8, 191.
21. Sulser F., Watts F., Brodie B. B. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1962, 966, 279.
22. Vernier V. G., Hanson H. M., Stone C. A. In *Psychosomatic Medicine* (Eds. Nodine J., Moyer J.), Philadelphia, 1962, 683.
23. Watts J. S., Reilly J. *Arch. int. pharmacodyn.*, 1966, 159, 251.

## HYPOTHERMIC EFFECTS OF RESERPINE-LIKE DRUGS IN MICE AS TESTS TO DIFFERENTIATE ANTIDEPRESSANTS, CHOLYNOLYTICS AND NEUROLEPTICS

*E. L. Schelkunov and I. P. Lapin*

7 antidepressants, 10 cholinolytics and 28 new amino-propionyl and aminoisobutyryl derivatives of iminodibenzyl and 2-chlorophenothiazine have been tested on mice in counteracting hypothermic effects of tetrabenazine (30 mg/kg), Ro 4-1284 (10 mg/kg), and benzquinamide (100 and 150 mg/kg). All tested drugs in a wide dose range from 1 to 80 mg/kg were injected 30 or 60 min prior to reserpine-like drugs.

All antidepressants, excluding trimeprimine, counteracted in minimal doses from 0.1 mg/kg (in test with Ro 4-1284 and tetrabenazine) and from 1–5 mg/kg (in test with benzquinamide) hypothermic effects. In some cases reversal of hypothermic effects was observed.

Neuroleptics did not change or enhanced hypothermic effects of reserpine-like drugs. Cholinolytics up to highest of tested doses (80 mg/kg) did not counteract or enhanced hypothermic effects. The only exception was atropine (40–80 mg/kg), which in some experiments diminished hypothermia.

Som  
iminodib  
pine-like  
Thus  
mice ca  
screenin



Some of new derivatives of chlorphenothiazine and iminodibenzyl possessed antagonistic action against reserpine-like drugs.

Thus, hypothermic effects of reserpine-like drugs in mice can be used as simple, rapid and economic tests for screening of new antidepressants.

129,

Du.

5, 12,

Du.

1.

Sci.,

soma-

, 683,

9, 251.

KE

TE

0

mino-

modi-

mice

azine

amide

dose

prior

ntera-

h Ro

n test

cases

ermic

ghest

nhan-

ropine

ed hy-



## АПОМОРФИНОВАЯ ГИПОТЕРМИЯ У МЫШЕЙ КАК ТЕСТ ДЛЯ РАЗГРАНИЧЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАН- ТОВ И ХОЛИНОЛИТИКОВ

*Е. Л. Щелкунов*

Отдел психофармакологии (руководитель — *И. П. Лапин*) Ленин-  
градского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева.

Для изыскания новых имипраминоподобных анти-  
депрессантов (ниже кратко обозначаются как антиде-  
прессанты) среди продуктов химического синтеза боль-  
шое практическое и теоретическое значение имеет чет-  
кое отграничение в фармакологическом эксперименте  
антидепрессантов от двух других классов психотропных  
лекарств, с каждым из которых антидепрессанты имеют  
общие стороны действия, именно от нейролептиков  
(большие транквилизаторы) и от холинолитиков, обла-  
дающих центральным действием. Всем трем классам  
соединений присущи холинолитический, антисеротонино-  
вый и антигистаминный эффекты, выраженные в раз-  
личных степенях. Нейролептики и антидепрессанты, а  
также, по меньшей мере, некоторые холинолитики [4, 12,  
14, 23] обладают адренолитическим действием. Нейро-  
лептики и антидепрессанты [13, 16, 17, 18, 24], а также,  
можно предположить, некоторые холинолитики обладают  
антидепонирующим действием, т. е. блокируют процесс  
активного обратного транспорта нейронной мембраной  
выделившегося в синаптическую щель нейромедиатора —  
норадреналина. Хотя эти «элементарные» эффекты  
у упомянутых классов соединений отличаются по интен-  
сивности, наличие общего «спектра» частично перекры-



вающихся элементарных эффектов обуславливает известную общность их поведенческих и нейровегетативных эффектов.

По этим эффектам, как и по спектру элементарных активностей, антидепрессанты в общем занимают место между холинолитиками (отсутствие или незначительное адренолитическое действие, практическое отсутствие нейролептического действия, поведенческие симптомы оглушения, спутанности, делирия и двигательного возбуждения) и нейролептиками (выраженное адренолитическое действие, нейролептический эффект, относительно менее значимое холинолитическое действие). Антидепрессанты оказывают выраженное как адрено-, так и холинолитическое действие, а также обладают четким эффектом антидепонирования.

Для четкого отграничения холинолитиков, антидепрессантов и нейролептиков на уровне ц. н. с. требуется по крайней мере два теста, один из которых качественно дифференцировал бы антидепрессанты и нейролептики, а другой — антидепрессанты и холинолитики. Одним из наиболее простых центральных тестов, качественно разделяющих антидепрессанты и нейролептики, является описанный нами ранее тест фенаминовой стереотипии [6, 7].

Тест фенаминовой стереотипии не дифференцирует качественно антидепрессанты и холинолитики, так как и те и другие вызывают пролонгирование фенаминовых стереотипов.

Что касается разграничения антидепрессантов и холинолитиков, то, помимо работы И. П. Лапина [20], в литературе не встречается публикаций, специально посвященных этому вопросу. Вместе с тем оказывается, что фармакологические эффекты апоморфина весьма удобны для такого разграничения.

Способность апоморфина вызывать стереотипное двигательное возбуждение у животных различных видов известна давно [5]. Влияние лекарств на это возбуждение было использовано для их фармакологической характеристики [19, 30]. Интерес к исследованию фармакологических эффектов апоморфина особенно возрос в связи с высказанным М. Л. Беленьким предположением о торможении им катехол-О-метил-трансферазы, в пользу чего был приведен ряд экспериментальных данных [1, 2]. И. П. Лапиным было



установлено, что апоморфин (АП) \* вызывает у мышей гипотермию, а ряд препаратов (имипрамин, ДМИ, аминазин) ее уменьшает.

При параллельном исследовании влияния холинолитиков, антидепрессантов и нейролептиков на стереотипное возбуждение и гипотермический эффект апоморфина с целью фармакологического дифференцирования указанных классов препаратов нами было установлено, что апоморфиновая гипотермия может служить хорошим тестом для разграничения антидепрессантов (вместе с нейролептиками) от холинолитиков. В настоящей работе излагаются эти данные.

### Методика исследования

Температуру (Т) у мышей измеряли ректально электротермометром типа ТСМ-2 с термисторным датчиком. Препараты вводили внутривенно. Опыты ставили в различные сезоны, при комнатной температуре от 17 до 23°. Через 1 ч (в некоторых опытах через 30 мин) после измерения исходной температуры и введения препаратов или дистиллированной воды (в контроле) температуру измеряли повторно и сразу же вводили апоморфин, в большинстве опытов в дозе 20—40 мг/кг. Через 30 мин после введения апоморфина (что примерно соответствует его максимальному гипотермическому эффекту), а в большинстве опытов также и через 90 и 150 мин после инъекции апоморфина температуру измеряли повторно.

При обработке данных вычисляли собственное гипотермическое действие препаратов ( $\Delta t^1$ ) через 1 ч после их введения и гипотермический эффект апоморфина ( $\Delta T$  АП). При определении последнего падение температуры после введения апоморфина вычисляли по отношению к температуре мыши в момент введения апоморфина, т. е. через 1 ч после введения исследуемого препарата или воды. Величины  $\Delta T$  АП в контрольных и опытных группах сравнивали, используя двусторонний критерий  $t$ .

При определении гипотермического действия препаратов можно разделить все те опыты, в которых наблюдается уменьшение гипотермического эффекта апоморфина ( $\Delta T$  АП, вычисленного по отно-

\* Данное сокращение применяется в дальнейшем в формулах.

шению к темп  
1. Если са  
морфина) не  
которое превы  
чается в опыт  
ветствуют бол  
группы. Это м  
ское действие  
случай, когда  
чительное пад  
суммарное пад  
оказывается м  
значение Т у

2. Ко 2-й  
ратуры, вызы  
марное падени  
 $\Delta T$  АП) оказы  
марного падени  
групп оказыва  
группы. В та  
тигипотермиче  
может обуслов  
та при повыше  
нием исходно  
зу последнего  
эффект АП (к  
введении на ф  
званной предв

В одном  
14 групп ми  
ло мышей  
параллельн  
тами (имип  
тримеприми  
вали ряд н  
тиазина и  
ные, касаю  
нолитиков,

В табл.  
де результ  
влияние хо  
ский эффек  
иногo вещ  
( $\Delta T$  АП) н



шению к температуре в момент введения апоморфина), на 2 группы.

1. Если сам исследуемый препарат (введенный за 1 ч до апоморфина) не вызывает в данной дозе существенного падения  $T$ , которое превышало бы падение после инъекции  $H_2O$  ( $\Delta t^1$  не отличается в опыте и в контроле), то меньшим значениям  $\Delta T$  АП соответствуют более высокие абсолютные значения  $T$  у мышей данной группы. Это можно обозначить как «абсолютное» антигипотермическое действие препаратов. К этой же группе, очевидно, относятся и те случаи, когда исследуемый препарат вызывает более или менее значительное падение  $T$  ( $\Delta t^1$  препарата  $> \Delta t^1$  воды), но при этом суммарное падение  $T$  после препарата и апоморфина ( $\Delta t^1 + \Delta T$  АП) оказывается меньше, чем в контроле, и, следовательно, конечное значение  $T$  у мышей — выше.

2. Ко 2-й группе относятся все те случаи, когда падение температуры, вызываемое препаратом ( $\Delta t^1$ ), настолько велико, что суммарное падение температуры от препарата и апоморфина ( $\Delta t^1 + \Delta T$  АП) оказывается равным или большим соответствующего суммарного падения в контроле. При этом конечная  $T$  у мышей таких групп оказывается равной или меньшей, чем у мышей контрольной группы. В таких случаях можно говорить об «относительном» антигипотермическом действии препаратов. Его природа неясна. Оно может обуславливаться как появлением антиапоморфинового эффекта при повышении доз препаратов, так и неспецифическим влиянием исходно сниженной  $T$  на гипотермический эффект АП. В пользу последнего говорит то обстоятельство, что гипотермический эффект АП (как и других гипотермиков) обычно уменьшен при его введении на фоне достаточно выраженной исходной гипотермии, вызванной предварительным введением других препаратов.

В одном опыте параллельно исследовали от 8 до 14 групп мышей по 7—10 в каждой (максимальное число мышей в опыте  $= 14 \times 7 = 84$ ). В каждом опыте параллельно с несколькими эталонными антидепрессантами (имипрамин, ДМИ, амитриптилин, нортриптилин, тримепримин, хлорацизин) и холинолитиками исследовали ряд новых пропионильных производных хлорфенотиазина и иминодибензила. Ниже приводятся лишь данные, касающиеся эталонных антидепрессантов и холинолитиков, а также некоторых нейролептиков.

### Результаты исследования

В табл. 1 представлен в принятом протокольном виде результат типичного опыта, в котором исследовали влияние холинолитиков и хлорацизина на гипотермический эффект апоморфина. Если после введения того или иного вещества гипотермический эффект апоморфина ( $\Delta T$  АП) не отличается существенно от его эффекта в



контроле ( $p < 0,05$ ), то внизу в скобках проставлен ноль (0), что означает отсутствие эффекта. В тех случаях, когда величина  $\Delta T$  АП существенно отличается от таковой в контроле, внизу приведена величина  $p$ , ха-

Таблица 1

Влияние хлорацизина и холинолитиков на гипотермический эффект апоморфина  
(протокол опыта АП-30 от 19/VI-67; температура воздуха  $+22^\circ\text{C}$ )

п	Исходная температура	1-е введение	$\Delta t^1$ через 60 мин*	2-е введение через 60 мин	$\Delta T$ АП через**		
					30 мин	90 мин	150 мин
				Апоморфин			
10	38,9	Дистил. вода	-0,81	20 мг/кг	-2,87	-1,05	-0,3
7	38,9	Тропакин 20 мг/кг	-0,9	"	-3,58 (0)	-1,34 (0)	-0,13 (0)
7	39,2	Амизил 20 мг/кг	-0,31	"	-3,86 $p < 0,02c$	-1,64 (0)	-1,21 $p < 0,01; C$
7	38,9	Бензацин 20 мг/кг	-0,03	"	-3,07 (0)	-1,57 (0)	-1,1 ( $p < 0,01; C$ )
7	39,0	Пентафен 20 мг/кг	-0,34	"	-3,21 (0)	-1,1 (0)	-1,13 ( $p < 0,05; c$ )
7	39,4	Арпенал 20 мг/кг	-0,93	"	-3,22 (0)	-1,37 (0)	-0,76 (0)
7	39,0	Атропин 20 мг/кг	-0,57	"	-4,99 ( $p < 0,001; C$ )	-3,4 ( $p < 0,001; C$ )	-1,29 ( $p < 0,01; C$ )
7	39,0	Хлорацизин	-0,49	"	-0,74 ( $p < 0,001; A$ )	-1,79 (0)	-1,27 ( $p < 0,02; c$ )

\*  $\Delta t^1$  — от момента первого введения.

\*\*  $\Delta T$  АП — от момента второго введения.

рактически достоверность этого отличия. В зависимости от достоверности отличия, антагонизм (А, а) или синергизм (С, с) данного препарата по отношению к гипотермическому эффекту апоморфина обозначается величиной соответствующей буквы и ее подчеркиванием,

согласно  
нение  
послед

Из

холино  
гипотер  
зил и  
апомор  
с данн  
введен  
термиче  
группах  
атропин  
группах  
превыш  
как соб  
препара  
группах  
в контро

Выяв

сроки по  
довольно  
других  
и, вероя  
ское дей  
ными хо

В сум

данные  
гипотерм  
В этом  
Данные  
в основн  
закономе  
тервале.

тат отде  
жает рез  
с данной  
каждой  
производ  
Как с  
санты —  
лин — эф



согласно подписи к сводной табл. 2. Табл. 1, в дополнение к подписи к табл. 2, помогает уяснить структуру последней.

Из табл. 1 видно, что в дозе 20 мг/кг ни один из холинолитиков, в отличие от хлорацизина, не уменьшает гипотермического эффекта апоморфина. Наоборот, амизил и атропин увеличивают гипотермический эффект апоморфина через 30 мин, т. е. проявляют синергизм с данным эффектом апоморфина. Через 150 мин после введения апоморфина наблюдается увеличение его гипотермического эффекта по сравнению с контролем в группах с введением амизила, бензацина, пентафена, атропина и хлорацизина. Однако лишь в 2 последних группах суммарное падение ( $\Delta t^1 + \Delta T$  АП) достоверно превышает соответствующее падение в контроле, так как собственное гипотермическое действие упомянутых препаратов ( $\Delta t^1$ ) меньше такового воды. В остальных группах суммарное падение не отличается от падения в контроле.

Выявление синергизма с апоморфином в отдаленные сроки после введения последнего (через 2,5 ч) является довольно характерной чертой хлорацизина и некоторых других пропионильных производных 2-хлорфенотиазина и, вероятно, отражает весьма сильное М-холинолитическое действие этих соединений, сближающее их с типичными холинолитиками.

В суммарной табл. 2 для упрощения представлены данные по влиянию препаратов на апоморфиновую гипотермию через 30 мин после введения апоморфина. В этом временном интервале наиболее четкие данные. Данные через 90 и 150 мин после введения апоморфина в основном однозначны и их учет не изменяет основных закономерностей, устанавливаемых на 30-минутном интервале. Каждый значок в таблице обозначает результат отдельного опыта. Ряд значков в одной клетке отражает результаты ряда отдельных опытов, проведенных с данной дозой препарата. Однозначность данных в каждой клетке позволяет судить о высокой степени воспроизводимости данных, их постоянстве.

Как следует из табл. 2, «классические» антидепрессанты — имипрамин, ДМИ, амитриптилин и нортриптилин — эффективны в предупреждении апоморфиновой



Таблица 2

Влияние антидепрессантов и холинолитиков на гипотермический эффект апоморфина (препараты — за 1 ч до апоморфина, гипотермия — через 30 мин после апоморфина)

О — отсутствие достоверного эффекта ( $p > 0,05$ ); А, а — антагонизм; С, с — синергизм

Препарат	Доза в мг/кг					
	3	10	20	40	50	60
Имипрамин	А; А;	А; а; а; а;		А;		
ДМИ	А;	А; А; А; А; А				
Амитриптилин	а	А; а		А*		
Нортриптилин	А	А; А				
Тримепримин		О; С	О		О	А*
Хлорацизин	О	О; А; а; А	а; А; А	А	АААААА (56 мг/кг)	
Атропин		О	С		С; С	
Скополамин		О		О	О; О (54 мг/кг)	
Амизил		О, О	О; О; С	О; О	О; с; О	
Метамизил				О	О; О	
Тропацин		О	С; О; О	О; О; О	А*; А*	
Бензацин			О; О; О	С	О; а*	
Пентафен			О; О; О	О; О	О; с	
Арпенал			О; О; О	О; О	О	
Тифен					О	
Дифацил					О	

Статистическая достоверность антагонизма или синергизма:  
а, с —  $p < 0,05$ ; а, с —  $p < 0,02$ ; А, С —  $p < 0,01$ ; А, С —  $p < 0,001$ .

\* Относительное антигипотермическое действие (см. текст).



гипотермии в дозах от 3 мг/кг, а хлорацизин — от 10 мг/кг. «Разветвленный» (изобутильный) аналог имипрамина тримепримин совершенно неэффективен в данном тесте, как и «разветвленные» (изобутирильные) производные 2-хлорфенотиазина и иминодибензила [9, 10].

Холинолитики также практически неэффективны в данном тесте вплоть до максимальных исследованных доз — 50 мг/кг. Природа наблюдавшегося при максимальных дозах тропацина и бензацина (50 мг/кг) и тримепримина (60 мг/кг) «относительного» антагонизма (отмечен звездочкой) неясна (см. методический раздел). По всей вероятности, в этих случаях существенно сказывается влияние значительно сниженного к моменту введения апоморфина исходного уровня температуры. Так, тримепримин в данном опыте сам вызывал падение температуры на  $8,31^\circ$  через 1 ч после введения (по сравнению с падением на  $0,67^\circ$  после введения  $H_2O$ ). На фоне этой исходной гипотермии гипотермическое действие апоморфина было уменьшено через 30 мин после его введения ( $-3,12^\circ$  по сравнению с  $-5,51^\circ$  в контроле), но через 90 мин не отличалось, а через 150 мин — превосходило гипотермию от апоморфина в контроле. Похожие отношения наблюдались и в случае больших доз тропацина и бензацина. Если бы апоморфин вводили не после, а одновременно с препаратами, то во всех этих случаях не только не наблюдалось бы уменьшения гипотермического эффекта от апоморфина при его комбинации с препаратом, но, наоборот, отмечалось бы увеличенное падение температуры по сравнению с контролем ( $H_2O + AP$ ). «Относительная» гипотермия имеет, таким образом, скорее теоретическое, чем практическое значение.

Способность предупреждать гипотермический эффект апоморфина антидепрессанты разделяют с некоторыми нейрорептиками. Это можно видеть из табл. 3, где представлены результаты 3 последовательных опытов на различных группах мышей.

Видно, что высокоспецифичные фенотиазиновые нейрорептики, стелазин (трифторперазин) и трилафон (этаперазин) уже в дозе 1 мг/кг проявляют «абсолютное» антигипотермическое действие. При дозе 2 мг/кг этот эффект выявляется также у труксала и (в виде четкой



## Влияние предварительного введения нейролептиков на апоморфиновую гипотермию

Дата	n	Исходная температура	1-е введение		$\Delta t^1$ через 1 час	Доза АП (мг/кг)	$\Delta T$ АП через 30 мин	p <
			препарат	доза (мг/кг)				
5/VII 1966	10	38,9	Дистил. вода	—	—0,22	80	$-4,75 \pm 0,31$	
	10	38,9	Аминазин	1,0	—0,35	80	$-4,16 \pm 0,30$	
	10	38,6	Труксал	1,0	—0,61	80	$-4,21 \pm 0,35$	
	10	38,5	Нозинан	1,0	—0,53	80	$-3,73 \pm 0,30$	
	10	38,7	Галоперидол	1,0	—0,53	80	$-4,53 \pm 0,29$	
	10	38,7	Стелазин	1,0	—0,47	80	$-3,05 \pm 0,41$	0,02
	10	38,4	Этаперазин	1,0	—0,12	80	$-3,55 \pm 0,42$	0,05
7/VII 1966	10	39,0	Дистил. вода	—	0,07	80	$-3,20 \pm 0,27$	
	10	38,8	Аминазин	2,0	—0,15	80	$-2,43 \pm 0,32$	0,1
	10	38,8	Труксал	2,0	—0,92	80	$-1,65 \pm 0,47$	0,01
	10	38,8	Нозинан	2,0	—2,00	80	$-2,96 \pm 0,35$	
	10	38,7	Галоперидол	2,0	—0,76	80	$-2,64 \pm 0,34$	
	10	38,7	Стелазин	2,0	—0,59	80	$-1,46 \pm 0,32$	0,001
	10	38,8	Этаперазин	2,0	—0,28	80	$-1,82 \pm 0,26$	0,02
12/VI 1966	10	38,9	Дистил. вода	—	—0,72	80	$-4,56 \pm 0,40$	
	10	38,8	Аминазин	4,0	—2,07	80	$-3,33 \pm 0,28$	0,02
	10	38,5	Труксал	4,0	—4,33	80	$-1,54 \pm 0,61$	0,001
	10	38,9	Нозинан	4,0	—4,08	80	$-4,51 \pm 0,50$	
	10	39,0	Галоперидол	4,0	—2,19	80	$-5,15 \pm 0,45$	
	10	38,7	Стелазин	4,0	—0,62	80	$-4,70 \pm 0,43$	
	10	38,7	Этаперазин	4,0	—1,20	80	$-4,12 \pm 0,50$	

тенденции)  
 труксал пр  
 мическое  
 эффект и  
 последних  
 что это не  
 оказывают  
 и постепен  
 часов, что  
 контрольные  
 стилирова  
 ский эфф  
 апоморфин  
 лазина и  
 окажется,  
 апоморфин  
 имеет мест  
 ческого дей  
 гипотермич  
 высоких ис  
 на — до 20

Сущест  
 пропильной  
 в наших оп  
 антигипотер  
 Интерес  
 дению нейр  
 летворител  
 их стабили  
 ну [27].

Таким о  
 деляя анти  
 объединяет  
 лее общее  
 ся, по-види  
 ности [26], ч  
 клеточной м

Посколь  
 стоящее вре  
 паратов оп



тенденции) у аминазина. При дозе 4 мг/кг аминазин и труксал проявляют четкое «относительное» антигипотермическое действие. Вместе с тем, казалось бы, этот эффект исчезает у стелазина и этаперазина при дозе последних в 4 мг/кг. Специальный анализ показывает, что это не так. В дозе 4 мг/кг стелазин и этаперазин оказывают гипотермическое действие, которое медленно и постепенно развивается на протяжении нескольких часов, что становится очевидным, если в параллельных контрольных опытах вводить вместо апоморфина дистиллированную воду. Этот собственный гипотермический эффект препаратов суммируется с эффектом апоморфина. Если вычесть гипотермический эффект стелазина и этаперазина из суммарной гипотермии, то окажется, что «собственный» гипотермический эффект апоморфина в таких опытах существенно уменьшен, т. е. имеет место вариант «относительного» антигипотермического действия препаратов. Это «относительное» антигипотермическое действие сохраняется вплоть до самых высоких испытанных нами доз трилафона и аминазина — до 20 мг/кг.

Существенно, что фенотиазиновый нейролептик с изопропильной боковой цепью — нозинан — не проявлял в наших опытах ни «абсолютного», ни «относительного» антигипотермического действия.

Интересно, что приведенные данные по предупреждению нейролептиками апоморфиновой гипотермии удовлетворительно коррелируют с имеющимися данными по их стабилизирующему действию на клеточную мембрану [27].

Таким образом, тест апоморфиновой гипотермии, отделяя антидепрессанты от холинолитиков, вместе с тем объединяет антидепрессанты с нейролептиками. Наиболее общее свойство двух последних классов заключается, по-видимому, в их высокой поверхностной активности [26], что, вероятно, тесно связано со стабилизацией клеточной мембраны.

### Обсуждение

Поскольку причины психических заболеваний в настоящее время неизвестны, то при изыскании новых препаратов определенного типа действия психофармако-



логия вынуждена идти чисто эмпирическим путем — путем сравнения исследуемых препаратов с известными эталонными лекарствами в ряде специальных фармакологических тестов и отбора («выселивания») препаратов, сходных с эталонными.

Известно, что хлорпромазин (аминазин), ипрониазид (ипразид) и имипрамин (тофранил, имизин) — родоначальники основных групп психотропных препаратов, нейролептиков и антидепрессантов, — были введены в медицинскую практику в качестве психотропных препаратов практически случайно, в результате счастливых клинических находок, а не каких-либо специальных теоретических предпосылок. При этом первый и третий из упомянутых препаратов продолжают и по настоящее время оставаться одними из основных представителей своих классов, нейролептиков и антидепрессантов.

Основными задачами современной психофармакологии с момента ее зарождения в начале «аминазиновой эры» (конец 40-х гг. XX в.) были: а) исследование механизмов действия эмпирически введенных в практику лекарств и б) изыскание новых, более эффективных и менее токсичных лекарств по образу и подобию уже известных. Если первая задача, требующая для своего разрешения понимания глубоких основ и механизмов психических расстройств, еще очень далека от своего окончательного разрешения, то вторая, основная задача — изыскание новых эффективных психотропных лекарств — практически осуществляется, как уже сказано, исключительно индуктивным путем, с широким использованием метода аналогии или «наибольшего правдоподобия». Последнее проявляется двояко. Во-первых, в изыскании новых лекарств данного типа среди определенных химических соединений, имеющих большее или меньшее сходство с исходным прототипом. Во-вторых, в выявлении в эксперименте на животных набора эффектов, общих для новых препаратов и для уже изученных эталонных.

Оба этих подхода по аналогии уже в большей или меньшей степени оправдали себя на практике. В частности, оправдывается в значительной степени интуитивное представление, что если препарат обладает в ряде фармакологических тестов эффектами, подобными эта-

лонному  
подобно

При э  
которые  
препараты  
фармакол  
нике от  
тивных  
данные с  
термии ч  
ролептик  
предупре  
а вторые

Выясн  
антидепр  
шению к  
с выясне  
что явля  
ного иссл  
ным, что  
кологичес  
торможен  
с влияни  
но и на

Об эт  
факт, что  
после ре  
симптом  
и у друг  
рассматр  
ствия сер  
ме наблю  
ного вве  
примерно  
прекраще  
В пользу  
ные сист  
морфино  
тонинами

По вс  
тов по да  
ностью, л



лонному лекарству, то и в клинике он будет вести себя подобно эталону.

При этом особый интерес представляют такие тесты, которые помогают дифференцировать близкие классы препаратов, отделять препараты с выраженной психофармакологической терапевтической активностью в клинике от фармакологически близких к ним, но неэффективных в клинике препаратов. Приведенные выше данные свидетельствуют, что тест апоморфиновой гипотермии четко отделяет антидепрессанты (вместе с нейрорептиками) от известных холинолитиков. Первые предупреждают падение температуры от апоморфина, а вторые неэффективны.

Выяснение механизма антагонистического действия антидепрессантов и некоторых нейрорептиков по отношению к вызываемой апоморфином гипотермии связано с выяснением механизмов действия самого апоморфина, что является в настоящее время предметом специального исследования. Уже сейчас представляется очевидным, что исключительно высокая и характерная фармакологическая активность апоморфина не сводится к торможению катехол-О-метилтрансферазы и связана с влиянием апоморфина не только на адренергические, но и на серотонинореактивные системы мозга.

Об этом говорит, в частности, установленный нами факт, что при введении апоморфина одновременно или после резерпина у мышей отмечается в яркой форме симптом «встряхивания головы», наблюдаемый (также и у других видов) после введения 5-окситриптофана и рассматривающийся как проявление центрального действия серотонина [15]. Эта реакция в менее яркой форме наблюдается после апоморфина и без предварительного введения резерпина и наиболее ярко выражена примерно через 1 ч после введения апоморфина, после прекращения характерной апоморфиновой стереотипии. В пользу действия апоморфина на серотонинореактивные системы говорит также факт предупреждения апоморфинового клевания у голубей различными антисеротонинами [7].

По всей видимости, высокая эффективность препаратов по данному тесту связана с их поверхностной активностью, лежащей в основе антидепонировующего эффекта.



В пользу этого говорит эффективность по дан-  
тесту как антидепрессантов, так и нейролептиков  
вестно, что оба эти класса соединений обладают э-  
женным антидепонирующим действием.

Далее, как видно из табл. 2, а также из табл. 3  
в статье Щелкунова и Лернера в настоящем сборнике,  
ни «разветвленный» аналог имипрамина тримепримин,  
ни «разветвленные» препараты из серии ацильных про-  
изводных 2-хлорфенотиазина не уменьшают апоморфи-  
новой гипотермии. «Относительное» антигипотермиче-  
ское действие тримепримина, по всей вероятности, отра-  
жает неспецифический эффект значительного исходного  
понижения температуры к моменту введения апомор-  
фина. Как видно из табл. 3, из числа фенотиазиновых  
нейролептиков лишь нозинан — препарат с «разветвлен-  
ной» боковой цепочкой — также не препятствует раз-  
витию апоморфиновой гипотермии. Соответственно это-  
му ни тримепримин [13], ни «разветвленный» аналог  
промазина метотримепразин [21] не оказывают антиде-  
понирующего действия, свойственного их неразветвлен-  
ным аналогам. Таким образом, неэффективность трици-  
клических соединений с «разветвленной» боковой цепоч-  
кой по тесту апоморфиновой гипотермии, по-видимому,  
коррелирует с отсутствием у них антидепонирующего  
эффекта.

В полном соответствии с этими данными находится неэффе-  
ктивность тримепримина и по другим тестам, специфичным для ан-  
тидепрессантов. В отличие от имипрамина и амитриптилина, три-  
мепримин не вызывает фатальной гипертермии при медленном  
внутривенном введении кроликам после предварительного введения  
одного из ингибиторов МАО [22]. Тримепримин и его монометиль-  
ный аналог, а также все другие «разветвленные» производные ими-  
нодибензила, в отличие от ДМИ, нортриптилина и других мономе-  
тильных аналогов иминодибензила, иминостильбена, дибензциклопеп-  
тадиена и фенотиазина, оказались неэффективными в специфичном  
тесте «извращения» седативного действия резерпиноподобного пре-  
парата Ро 4-1284 [11]. Наконец, тримепримин, как и изобутирильные  
аналоги 2-хлорфенотиазина и иминодибензила, оказался, в отличие  
от остальных антидепрессантов, совершенно неэффективным в пре-  
дупреждении гипотермии, вызываемой тетрабеназином, бензхина-  
мидом [9] и 5-окситриптофаном [8] у мышей.

Все эти данные склоняют к представлению, что эффективность  
тримепримина при лечении некоторых форм депрессий (именно де-  
прессий с выраженным страхом и тревогой [29]) принципиально не  
отличается от эффективности таких неспецифичных нейролептиков  
с сильным общетормозным и седативным действием, как нозинан и

труксал. Э-  
от «истинн  
ным адрено  
депонирова  
рующего д  
Тримеприм  
но к этой  
помещают.  
группы пре  
по существу  
основании  
всех други  
перед нозин

Приве  
разгранич  
мощью м  
сопоставл  
методики,  
оценки а  
ровано на  
описанны  
при экспе  
прессанто  
кологичес  
данного т  
сокая про

1. Б е л е н  
Тр. Лен
2. Б е л е н  
Бюлл. э
3. Л а п и н  
281.
4. М а ш к о  
Мед. пр
5. М е й е р  
основа  
1940, 1,
6. Щ е л к у
7. Щ е л к у
8. Щ е л к у
9. Щ е л к у  
стр. 46.
10. Щ е л к у  
стр. 89.
11. В i c k e l  
1964, 3, 6



труксал. Эти препараты фармакологически значительно отличаются от «истинных» антидепрессантов (тимолептиков) с их выраженным адренопозитивным действием, обусловливаемым эффектом антидепонирования, и эффективны именно за счет своего транквилизирующего действия при депрессиях со страхом и тревогой [3, 28]. Тримепримин, по всей совокупности данных, относится скорее именно к этой группе препаратов, а не к тимолептикам, где его обычно помещают. Впрочем, такое перемещение тримепримина из одной группы препаратов в другую не вызывает каких-либо затруднений по существу дела, так как в имеющихся схемах, построенных на основании клинической эффективности, тримепримин стоит после всех других антидепрессантов (тимолептиков) непосредственно перед нозинаном и труксалом [3, 28].

Приведенные выше данные по экспериментальному разграничению антидепрессантов и холинолитиков с помощью методики апоморфиновой гипотермии, а также сопоставление данных, полученных при помощи данной методики, с данными других тестов, применяемых для оценки антидепрессантов (что частично проиллюстрировано на примере тримепримина), позволяет считать описанный тест высокоинформативным и специфичным при экспериментальной оценке потенциальных антидепрессантов, особенно при их разграничении от фармакологически близких холинолитиков. К достоинствам данного теста относятся его простота, надежность и высокая производительность.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Беленький М. Л., Витолия М. А. Витолия Р. О. Тр. Ленинградского педиатр. института, 1965, в. 32, 15—24.
2. Беленький М. Л., Витолия М. А., Бауманис Э. А. Бюлл. эксп. биол. мед., 1966, 4, 54.
3. Лапин И. П. Ж. невропатол. и психиатр. (Москва), 1964, 2, 281.
4. Машковский М. Д., Зайцева К. А., Герчиков Л. Н. Мед. промышленность СССР, 1966, 7, 56.
5. Мейер Г., Готлиб Р. Экспериментальная фармакология как основа лекарственного лечения, Медгиз, Ленингр. отделение, 1940, 1, 277.
6. Щелкунов Е. Л. Фармакол. и токсикол., 1964, 5, 628.
7. Щелкунов Е. Л. Настоящий сборник, стр. 34.
8. Щелкунов Е. Л. Неопубликованные данные.
9. Щелкунов Е. Л., Лапин И. П. Настоящий сборник, стр. 46.
10. Щелкунов Е. Л., Лернер И. М. Настоящий сборник, стр. 89.
11. Bickel M. H., Brodie B. B. Intern. J. Neuropharmacol., 1964, 3, 611.



12. Bussel L. H. J. Pharmacol. exp. Ther., 1940, 69, 128.
13. Carlsson A., Waldeck B. J. Pharm. Pharmacol., 1965, 17, 243.
14. Clark A. J. In A. Hefters Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Berlin, 1938, 4.
15. Corne S. J., Pickering R. W., Warner B. T. Brit. J. Pharmacol., 1963, 20, 106.
16. Glowinski J., Baldessarini R. J. Pharmacol. Rev., 1966, 18, 4, 1201.
17. Iversen L. L. J. Pharm. Pharmacol., 1965, 17, 62.
18. Iversen L. L. Advances in Drug Research., 1965, 2, 5.
19. Janssen P. A. J., Jageneau A. H. M. Arzneimittel-Forsch., 1960, 10, 1005.
20. Lapin I. P. Psychopharmacologia (Berl.), 1967, 11, 79.
21. Lippman W., Wishnick M. J. Pharmacol. exp. Ther., 1967, 157, 2, 363.
22. Loveless A. H., Maxwell D. R. Brit. J. Pharmacol., 1965, 25, 1, 158.
23. Luduena F. P., Branin M.-J. J. Pharmac. Sci., 1966, 55, 280.
24. Pletscher A. Neuro-Psychopharmacology, 1965, 4, 16.
25. Schelkunov E. L. Activitas Nervosa Superior, 1967, 9, 2, 207.
26. Seeman Ph. M., Bialy H. S. Biochem. Pharmacol., 1963, 12, 10, 1181.
27. Seeman Ph., Weinstein J. Biochem. Pharmacol., 1966, 15, 11, 1737.
28. Stach K., Pöldinger W. Fortschr. der Arzneimittel-Forsch., 1965, 9, 130.
29. Suchanek-Frölich H. Wien. Med. Wochenschr., 1967, 117, 22, 561.
30. Ther L., Schramm H. Arch. intern. Pharmacodyn., 1962, 138, 302.

## APOMORPHINE HYPOTHERMIA IN MICE AS A TEST TO DIFFERENTIATE ANTIDEPRESSANTS AND CHOLINOLYTICS

*E. L. Schelkunov*

Antidepressants (imipramine, DMI, amitriptyline, nortriptyline, chloracizine) in doses from 3 mg/kg counteracted apomorphine (10—50 mg/kg) — produced hypothermia in mice. Cholinolytics (atropine, scopolamine, benactyzine, tropacine, etc.) were ineffective or enhanced hypothermia.

Apomorphine-produced hypothermia is offered as a simple and rapid test for screening antidepressants.

Trimep  
Taking in  
mine obta  
tranquilliz  
trimeprim  
rather to  
ment of d  
thixen).



28.  
1965, 17,  
ellen Phar.  
T. Brit. J  
Rev., 1966,  
2, 5.  
ttel-Forsch.,  
79.  
Ther., 1967,  
nacol., 1965,  
i., 1966, 55,  
, 16.  
7. 9, 2, 207.  
ol., 1963, 12,  
ol., 1966, 15,  
ittel-Forsch.,  
r., 1967, 117,  
codyn., 1962,  
  
AS A TEST  
S AND  
  
tyline, nor-  
g countera-  
l hypother-  
nine, bena-  
nced hypo-  
ffered as a  
ants.

Trimeprimine (Surmontil) was ineffective in this test. Taking into account other negative results with trimeprimine obtained by the author as well as clinical data on tranquillizing action of this drug, it is suggested that trimeprimine does not belong to real thymoleptics, but rather to tranquillizers which are effective in the treatment of depressions (e. g. levomepromazine or chlorprothixen).

---



## ВЛИЯНИЕ ДАМИЛЕНА (АМИТРИПТИЛИНА) И ИМИПРАМИНА НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ФЕНАМИНОВОЙ СТЕРЕОТИПИИ У КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ

*В. В. Виноградов*

Лаборатория патофизиологии (заведующий — С. С. Крылов)  
Института токсикологии МЗ СССР (Ленинград)

Многие исследователи [2, 19] связывают механизм антидепрессивного действия имипрамина и дамилена (амитриптилина) с их влиянием на адренореактивные структуры головного мозга. Эта сторона действия в экспериментальных условиях оценивается по способности препаратов группы имипрамина влиять на центральные эффекты фенамина в опытах с групповой токсичностью фенамина на мышах [1, 16, 12], в опытах с фенаминовой стереотипией [1, 4, 5, 6, 7, 8, 15], в опытах с самостимуляцией [20, 21].

Следует отметить, что в большинстве работ дается анализ действия только однократного введения дамилена и имипрамина, тогда как в клинической практике антидепрессивный эффект препаратов группы имипрамина наступает обычно в результате их многократного применения. Поэтому действие этих соединений при повторных введениях до сих пор остается недостаточно изученным.

В связи с этим мы предприняли попытку исследовать влияние дамилена и имипрамина на продолжительность фенаминовой стереотипии у крыс в условиях длительного введения этих препаратов. Дамилен и имипра-

мин был  
ном при  
стереоти  
Кром  
с амизи  
зин), по  
холинол  
вием.

Экспо  
весом 14  
3 группы  
периода  
ния. В  
рольные  
(в дозах  
зин (0,5  
25 дней  
ванную  
мина, ам  
до фена  
новой сте

Пор  
течение  
парат. Н  
8—10 ма  
а потом  
цикл вве  
табл. 1  
лась про  
ний (мет  
1964, 196  
тоду Ст

\* Исп  
ванный Д.  
\*\* Прим  
\*\*\* Фена  
шинно в ра



мин были взяты в дозах, в которых они при однократном применении не вызывали изменений фенаминовой стереотипии.

Кроме того, были выполнены аналогичные опыты с амизилом (бенактизин) и аминазином (хлорпромазин), поскольку дамилен и имипрамин обладают как холинолитическим, так и сходным с аминазином действием.

### Методика

Эксперименты проводились на белых крысах-самках весом 140—220 г (всего 58 животных), разделенных на 3 группы, которые находились на протяжении всего периода наблюдения в одинаковых условиях содержания. В каждой группе были как опытные, так и контрольные животные. Опытным крысам вводили дамилен\* (в дозах 1 и 5 мг/кг), имипрамин\*\* (1 мг/кг), аминазин (0,5 мг/кг) и амизил (10 мг/кг) в течение 10—25 дней. Контрольным животным вводили дистиллированную воду. Однократное введение дамилена, имипрамина, амизила и аминазина в указанных дозах за 24 ч до фенамина не изменяло продолжительности фенаминовой стереотипии у крыс.

Порядок опыта был следующий: ежедневно в течение 5 дней крысам вводили исследуемый препарат. На 6-й день вводился только фенамин\*\*\* в дозе 8—10 мг/кг. Затем следующие 5 дней опять препарат, а потом один фенамин. И, наконец, еще 2—3 раза такой цикл введения препарата и вслед за ним фенамина (см. табл. 1 и 2). В день введения фенамина регистрировалась продолжительность стойких стереотипных движений (методика подробно изложена Е. Л. Щелкуновым, 1964, 1966). Результаты опытов обрабатывались по методу Стьюдента.

\* Использовался препарат дамилен (амитриптилин), синтезированный Д. В. Иоффе в Институте токсикологии.

\*\* Применялся препарат мелипрамин венгерского производства.

\*\*\* Фенамин, а также другие препараты вводились внутривентально в растворах, в объеме 0,1 мл на 100 г веса крысы.



## Результаты опытов

В результате проведенных опытов установлено (рис. 1), что дамилен в дозе 5 мг/кг уже через 5 введений увеличивал продолжительность фенаминовой стереотипии.

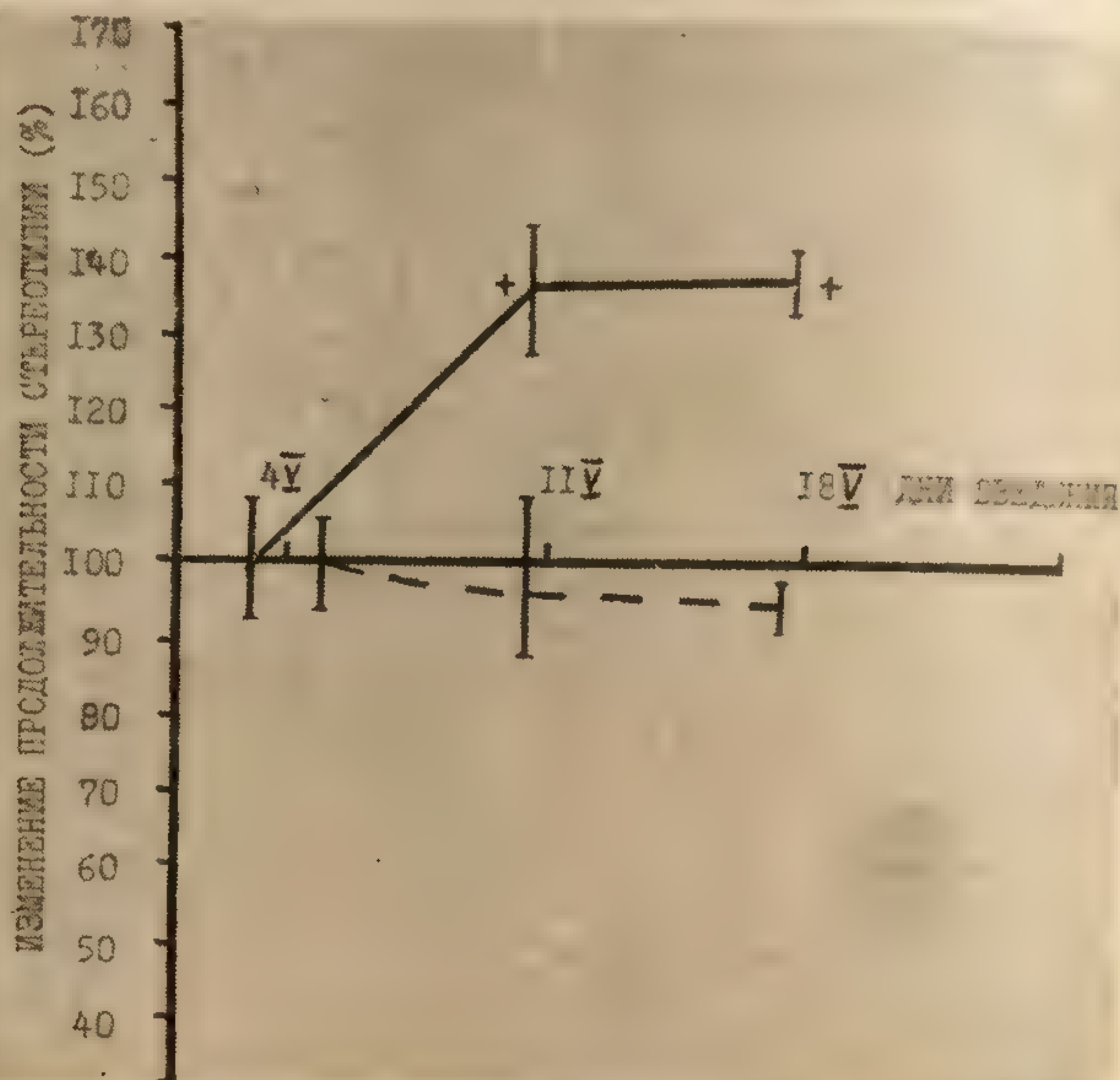


Рис. 1. Влияние длительного введения дамилена в дозе 5 мг/кг на продолжительность фенаминовой стереотипии у крыс.

В данном опыте продолжительность фенаминовой стереотипии (фенамин вводился в дозе 8 мг/кг) каждой группы выражалась в процентах по отношению к продолжительности стереотипии, найденной для соответствующей группы до введения препаратов.

Обозначения: сплошная линия (—) — опытная группа крыс (7 животных); пунктир (— — —) — контрольная группа (6 животных); плюс (+) —  $p < 0,05$ .

реотипии. Доза этого препарата, составляющая 1 мг/кг, оказалась неэффективной (табл. 1), тогда как имипрамин в дозе 1 мг/кг увеличивал продолжительность фенаминовой стереотипии после 15 введений.

Следует отметить, что у крыс, получавших дамилен и имипрамин в дозах 5 и 1 мг/кг соответственно, по

Влияние 25-дневного введения (1 мг/кг) на

Дата введения фенамина в дозу 8 мг/кг

12/XI 1966 г.

19/XI 1966 г.

26/XI 1966 г.

3/XII 1966 г.

10/XII 1966 г.

17/XII 1966 г.

Примечания: 1. Доза 1 мг/кг и имипрамин (дистиллированная вода). \* Из 8 крыс. \*\* Одно животное. Подчеркнуты ( $p < 0,025$ ).



Таблица 1

Влияние 25-дневного введения дамилена (1 мг/кг) и имипрамина (1 мг/кг) на продолжительность фенаминовой стереотипии (ФС) у крыс

Дата введения фенамина в дозе 8 мг/кг	Препараты	Количество животных	Продолжитель- ность ФС в мин $M \pm m$
12/XI 1966 г.	Контроль	8	$123 \pm 20,1$
	Дамилен	8	$116 \pm 14,73$
	Имипрамин	8	$111 \pm 14,6$
19/XI 1966 г.	Контроль	8	$169 \pm 20,14$
	Дамилен	8*	$187 \pm 11,96$
	Имипрамин	8	$161 \pm 18,6$
26/XI 1966 г.	Контроль	8	$176 \pm 10,86$
	Дамилен	8*	$187 \pm 12,24$
	Имипрамин	8	$194 \pm 10,3$
3/XII 1966 г.	Контроль	8	$160 \pm 8,36$
	Дамилен	8	$206 \pm 19$
	Имипрамин	7**	$201 \pm 13,2$
10/XII 1966 г.	Контроль	8	$148 \pm 5,33$
	Дамилен	8	$160 \pm 6,59$
	Имипрамин	8	$176 \pm 6,8$
17/XII 1966 г.	Контроль	8	$117,5 \pm 20,08$
	Дамилен	8	$140 \pm 8,16$
	Имипрамин	8	$188 \pm 16,6$

Примечание. 11/XI 1966 г. крысам введены дамилен (в дозе 1 мг/кг) и имипрамин (1 мг/кг), а контрольным животным — дистиллированная вода.

\* Из 8 крыс у одной не отмечались стереотипные движения.

\*\* Одно животное из 8 погибло.

Подчеркнуты значения, достоверно отличающиеся от контроля ( $p < 0,025$ ).



сравнению с животными контрольной группы, стереотипные движения наступали быстрее и без предварительной фазы беспорядочной двигательной активности; их продолжительность у большинства животных при последующих введениях фенамина увеличивалась. Продолжительность фенаминовой стереотипии у контрольных животных была непостоянной и каких-либо закономерностей отметить в этом случае не удалось.

Таблица 2

Влияние 20-дневного введения аминазина (0,5 мг/кг) и амизила (10 мг/кг) на продолжительность фенаминовой стереотипии (ФС) у крыс

Дата введения фенамина в дозе 10 мг/кг	Препараты	Количество животных	Продолжительность ФС в мин $M \pm m$
1/II 1967 г.	Контроль	7*	$218 \pm 9,4$
	Аминазин	7*	$191 \pm 15,8$
	Амизил	7	$183 \pm 9,5$
9/II 1967 г.	Контроль	7	$212 \pm 57,9$
	Аминазин	7	$199 \pm 6,4$
	Амизил	7	$194 \pm 81$
16/II 1967 г.	Контроль	7	$204 \pm 3,8$
	Аминазин	7	$213 \pm 9,6$
	Амизил	7	$181 \pm 56,5$
23/II 1967 г.	Контроль	7	$192 \pm 15,4$
	Аминазин	7	$189 \pm 6,1$
	Амизил	7	$175 \pm 6$
2/III 1967 г.	Контроль	7	$210 \pm 30,6$
	Аминазин	7	$240 \pm 10,8$
	Амизил	7	$230 \pm 3,8$

Примечание. Крысам опытных групп 31/I 1967 г. введены аминазин и амизил в дозах 0,5 и 10 мг/кг соответственно, а контрольной группе — дистиллированная вода.

\* Из 7 животных стойкая стереотипия отмечалась только у 5-ти.

Как в  
зила (10  
существе  
новой сте

В нас  
работ, по  
нократно  
и препара  
лечения т  
с тем име  
данные,  
введений  
интерес.  
изучали  
фенамина  
новили, ч  
пиновое  
чем у фе  
тельное  
доз стела  
7 мг/кг)  
к увеличе  
типии у  
ших ами  
чески дос  
на в ствол  
Резуль  
что 5-дне  
дневное в  
к увеличе  
типии.

Соглас  
прессивны  
20 дней с  
миленом.  
с результ  
депрессив  
прамина  
ральный э



Как видно на табл. 2, многократное введение ами-  
зила (10 мг/кг) и аминазина (0,5 мг/кг) не оказывало  
существенного влияния на продолжительность фенами-  
новой стереотипии.

### Обсуждение результатов

В настоящее время имеется большое количество  
работ, посвященных изучению механизма действия од-  
нократного введения различных соединений, в том числе  
и препаратов группы имипрамина, применяемых для  
лечения тех или иных психических заболеваний. Вместе  
с тем имеющиеся немногочисленные экспериментальные  
данные, в которых исследовалось влияние повторных  
введений этих соединений, представляют значительный  
интерес. Например, Вильсон и Тислоу [23] у мышей  
изучали влияние повторных введений имипрамина и  
фенамина на птоз, вызванный резерпином. Они уста-  
новили, что после двухдневного введения противорезер-  
пиновое действие имипрамина было более выражено,  
чем у фенамина. Е. Л. Щелкунов [7] показал, что дли-  
тельное ежедневное введение крысам возрастающих  
доз стелазина (от 1 до 2 мг/кг), аминазина (от 1 до  
7 мг/кг) и галоперидола (от 1 до 2 мг/кг) приводило  
к увеличению продолжительности фенаминовой стерео-  
типии у подопытных крыс. При этом у крыс, получав-  
ших аминазин в течение 4 недель, отмечалось статисти-  
чески достоверное повышение содержания норадренали-  
на в стволе головного мозга.

Результаты наших опытов свидетельствуют о том,  
что 5-дневное введение дамилена в дозе 5 мг/кг и 15-  
дневное введение имипрамина в дозе 1 мг/кг приводит  
к увеличению продолжительности фенаминовой стерео-  
типии.

Согласно наблюдениям ряда авторов [9, 10], антиде-  
прессивный эффект наступает обычно в период от 3 до  
20 дней с момента начала лечения имипрамином и да-  
миленом. При сопоставлении этих клинических данных  
с результатами нашей работы можно видеть, что анти-  
депрессивный эффект и способность дамилена и ими-  
прамина при длительном применении увеличивать цент-  
ральный эффект фенамина проявляется примерно в один



и тот же промежуток времени с момента начала введения этих соединений.

Механизм увеличения препаратами группы имипрамина центральных эффектов фенамина до сих пор окончательно не изучен. Не ясно, например, каков удельный вес центрального холинолитического компонента\* или аминазиноподобного действия имипрамина и дамилена\* в способности этих соединений увеличивать продолжительность фенаминовой стереотипии. Проведенные нами эксперименты показали, что аминазин в дозе 0,5 мг/кг и амизил (10 мг/кг) не изменяют продолжительности фенаминовой стереотипии. Трудно интерпретировать полученные результаты с амизилом и аминазином, поскольку исследована только одна доза этих соединений. Тем не менее в этой связи следует привести данные Е. Л. Щелкунова [5, 8], который показал, что по способности увеличивать продолжительность фенаминовой стереотипии имипрамин при однократном введении в значительной степени превосходит скополамин, хотя холинолитическое действие последнего в 60 раз более выражено, чем у имипрамина.

Оценивая установленные нами факты в свете современных представлений о путях метаболизма дамилена и имипрамина [11, 13, 14, 17, 18], можно высказать предположение о том, что увеличение продолжительности фенаминовой стереотипии от длительного введения этих соединений возникает в результате накопления продуктов их метаболизма (деметильные производные), которые превосходят дамилен и имипрамин по адреносенсибилизирующему действию.

## ВЫВОДЫ

1. Ежедневное 5-кратное введение дамилена и 15-дневное введение имипрамина в дозах 5 и 1 мг/кг соответственно увеличивало у крыс продолжительность фенаминовой стереотипии. 25-кратное введение дамилена в дозе 1 мг/кг было неэффективным.

\* Согласно данным многих исследователей [3, 5, 8, 16, 21], центральные холинолитики и аминазин при однократном введении во многих условиях опыта и в определенном диапазоне доз увеличивают и уменьшают центральные эффекты фенамина.

2. А  
зывали  
стереот

1. Лап  
невро
2. Лап  
чески  
Л., 19
3. Лап  
стоян
4. Мих  
ных
5. Щел  
1963,
6. Щел
7. Щел  
психи  
кабря
8. Щел  
состо
9. Aiv a
10. Ben p
11. Ding  
Exptl.
12. Dru d  
Compr
13. Gara  
zelli
14. Gille  
Broo
15. Hall  
Pharm
16. Lapi
17. Leah
18. Ring
19. Sigg
20. Steir
21. Steir  
Moyer
22. Sul s  
Sci., 19
23. Wils  
105, 4,



2. Амизил (10 мг/кг) и аминазин (0,5 мг/кг) не оказывали влияния на продолжительность фенаминовой стереотипии после 25-дневного введения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лапин И. П., Хаунина Р. А. и Щелкунов Е. Л. Ж. невропатол. и психиатр. (Москва), 1962, 62, 2, 183.
2. Лапин И. П. Психофармакология и лечение нервных и психических заболеваний. Материалы к конференции 9—12 декабря, Л., 1964, 7.
3. Лапин И. П. Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний, 1966, Л., 63.
4. Михельсон М. Я., Щелкунов Е. Л. Влияние психотропных средств на высш. нервн. деят. Симпозиум, 1963, Л., 43.
5. Щелкунов Е. Л. Ж. невропатол. и психиатр. (Москва), 1963, 9, 1415.
6. Щелкунов Е. Л. Фармакол. и токсикол., 1964, 27, 5.
7. Щелкунов Е. Л. Психофармакология и лечение нервных и психических заболеваний. Материалы к конференции 9—12 декабря 1964.
8. Щелкунов Е. Л. Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний, 1966, Л., 115.
9. Aivazian G. Diseases Nervous System, 1962, 23, 7, 410.
10. Bennett D. Lancet, 1961, 1, 7, 189, 1287.
11. Dingell J. V., Sulser F., Gillette I. R. Pharmacol. a. Exptl. Therap., 1964, 143, 1, 14.
12. Drudi-Baracco C., Halpern B. N., Bessirard D. Compt. repd. Soc. biol., 1963, 157, 6, 1236.
13. Garattini S., Giachetti A., Jori A., Pieri A. a, Valzelli L. J. Pharmacy a. Pharmacol., 1962, 14, 8, 509.
14. Gillette I. R., Dingell J. V., Sulser F., Kuntzman R., Brodie B. B. Experimentia, 1961, 17, 417.
15. Halliwell G., Quinton R. M., Williams T. E. Brit J. Pharmacol. a. chemoterap., 1964, 23, 2, 330.
16. Lapin I. P. Psychopharmacologia, 1962, 3, 413.
17. Leahy M. R., Rose J. T. Am. J. Psychiat., 1964, 121, 1, 72.
18. Ringer E. Wiener med. Wochenschr., 1965, 115, 8, 158.
19. Sigg E. B. Canad. Psychiat. Assoc. J., 1959, 4, Suppl, 75.
20. Stein L., Seifter J. Sci., 1961, 134, 3474, 286.
21. Stein L. Psychosomatic medicine ed. by I. H. Nodine a. J. H. Moyer, Lea a. Febiger, Phyladelphia, 1962, 683.
22. Sulser F., Watts J. S., Brodie B. B. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1962, 96, 279.
23. Wilson S. P., Tislow R. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1962, 105, 4, 847.



# EFFECT OF CHRONIC DAMILEN (AMITRIPTYLINE) AND IMIPRAMINE ON THE DURATION OF AMPHETAMINE STEREOTYPY

*V. V. Vinogradov*

Damilen (5 mg/kg) and imipramine (1 mg/kg) after 5 and 15 days of chronic injection, respectively, increased duration of amphetamine stereotypy in female rats. Damilen (1 mg/kg), benactyzine (10 mg/kg) and chlorpromazine (0,5 mg/kg), when injected during 20 days, were ineffective.

С  
фарм  
тр



E)

er 5  
sed  
mi-  
na-  
nef-

Связь между строением и  
фармакологической активностью  
трициклических соединений,  
близких к имипрамину



## СИНТЕЗ НИЕ Н 2-ХЛОР

Отдел псих  
градского п  
лаборатория

В 1960  
рацизин —  
зин облада  
близким  
фенотиази  
вием [13].

Это о  
сравнител  
рацизина  
позволило  
испытания  
Клиническ  
активность

Упомя  
скому исс  
диалкилам  
гетероцик  
ставлялос  
прессивну  
введения  
группы. С



## СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ АЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ХЛОРФЕНОТИАЗИНА В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

*Е. Л. Щелкунов и И. М. Лернер*

Отдел психофармакологии (руководитель — *И. П. Лапин*) Ленинградского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева и лаборатория синтеза (руководитель — *Ф. Ю. Рачинский*) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова

В 1960 г. одним из нас было установлено, что хлорацизин — 10-( $\beta$ -диэтиламинопропионил)-2-хлорфенотиазин обладает, в противоположность аминазину и другим близким к нему  $\beta$ -аминопропильным производным 2-хлорфенотиазина, центральным аденопозитивным действием [13].

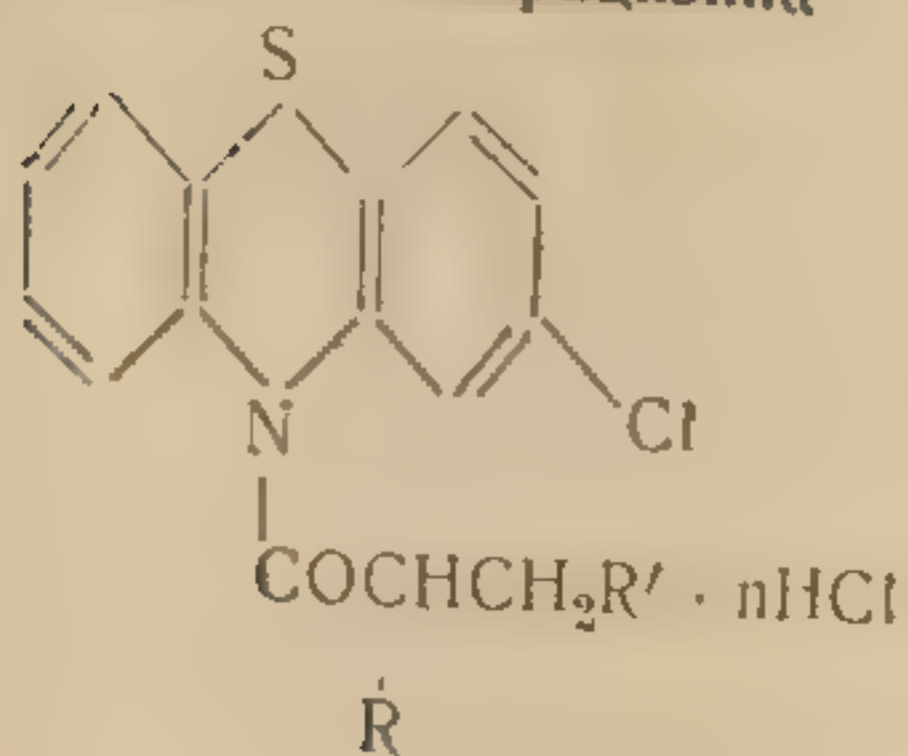
Это обстоятельство, подкрепленное результатами сравнительного фармакологического исследования хлорацизина с известным антидепрессантом имипрамином, позволило рекомендовать хлорацизин для клинического испытания в качестве антидепрессанта [14, 16, 17, 20]. Клиническое испытание подтвердило антидепрессивную активность хлорацизина [1, 2].

Упомянутые данные побудили нас к фармакологическому исследованию аналогов хлорацизина, в которых диалкиламиногруппа замещена остатками вторичных гетероциклических аминов (табл. 1). Кроме того, представлялось интересным выяснить влияние на антидепрессивную активность хлорацизина и его аналогов введения в  $\alpha$ -положение ацильного остатка метильной группы. С этой целью нами был синтезирован и изучен



## Аналоги хлорацизина

Таблица 1



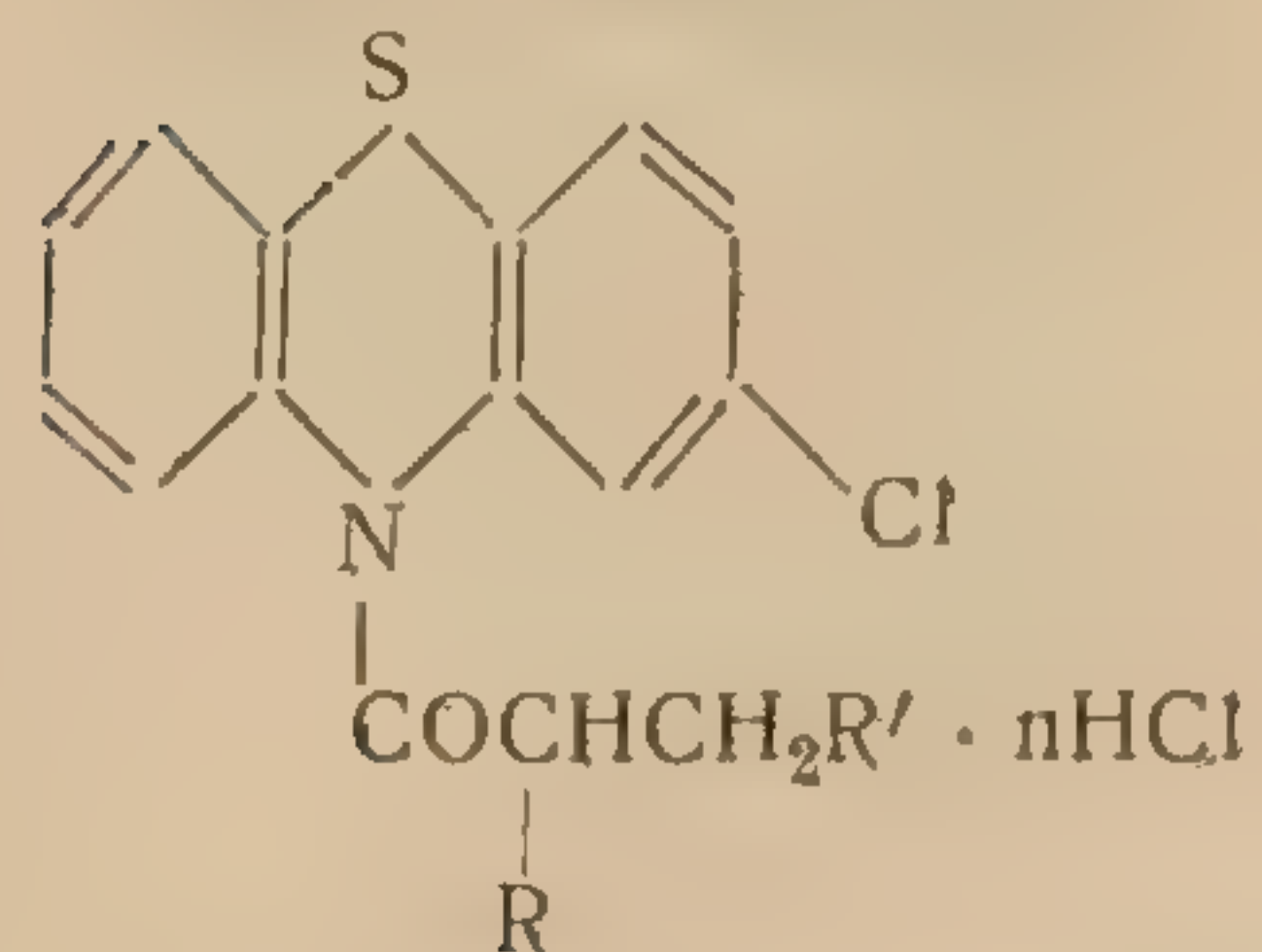
№ п. п.	R	R <sup>1</sup>	Формула	n	t° пл °C	Выход в %	Растворитель для очистки	Анализ			
								найдено, % %		вычисле- но, % %	
								N	S	N	S
I	-H		C <sub>31</sub> H <sub>25</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	0	183—5 (с разл.)	70	Диметилформ- амид+этанол	7,14	—	6,93	—
II	H		C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> OS	1	186	80	Дихлорэтан+ бензол	—	8,10	—	8,10
III	-H		C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	1	239	97	Водный этанол	—	7,95	—	7,95
IV	H		C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	2	215* (с разл.)	100	Водный этанол	8,08	—	—	—
V	-H	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> OS	2	205—6 (с разл.)	93	Этанол+ацетон	7,91	6,31	8,56	6,52
								8,33	—	8,47	—
								8,31	—	—	—

VI	-CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> OS	1	225—7	—	Абс. этанол + петр. эфир	—	8,60	—	8,45
VII	-CH <sub>3</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> OS	1	226	98	Хлороформ + н-гексан	6,81	—	6,81	—
								7,01	—	—	—
VIII	-CH <sub>3</sub>		C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> OS	0	110	97	н-гексан	8,24	9,48	8,14	9,30
								8,35	9,67	—	—
IX	-CH <sub>3</sub>	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> OS	1	211 (с разл.)	30	—	—	7,95	—	7,68
								—	8,06	—	—
X	-CH <sub>3</sub>		C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> OS	1	237 (с разл.)	95	Этанол	—	7,47	—	7,82
								—	7,35	—	—
XI	-CH <sub>3</sub>		C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> OS	1	244 (с разл.)	—	Водный этанол	—	7,30	—	7,58
								—	7,46	—	—
XII	-CH <sub>3</sub>		C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>3</sub> OS	1	235 (с разл.)	—	Хлороформ + н-гексан	6,25	7,14	6,44	7,32
								6,35	7,15	—	—
XIII	-CH <sub>3</sub>		C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	1	233	90	Этанол	7,33	—	6,58	—
								7,37	—	—	—
XIV	-CH <sub>3</sub>		C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	2	231	94	Водный этанол	8,02	—	8,33	—
								8,02	—	—	—

\*Дифумарат с t° пл. 165—168° описан [L.Toldy и др., Венгер. пат. 15102 СА., 60, 12025 А (1964)];  
бисэтансульфонат с той же t° пл. был также описан [Бельг. пат. 629141. СА., 60, 13255 f (1964)].



## Аналоги хлорацизина



№ п. п.	R	R <sup>1</sup>	Формула	n	t° пл °C	Выход в %	Растворитель для очистки	Анализ			
								найдено, % %		вычислено, % %	
								N	S	N	S
I	—H		C <sub>31</sub> H <sub>25</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	0	183—5 (с разл.)	70	Диметилформамид + этанол	7,14 7,26	— —	6,93	—
II	—H		C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> OS	1	186	80	Дихлорэтан + бензол		8,10 7,95		8,10
III	—H		C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	1	239	97	Водный этанол		7,91 8,07		7,78
IV	—H		C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	2	215* (с разл.)	100	Водный этанол	8,08 7,91			
V	—H	—NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> OS	2	205—6 (с разл.)	93	Этанол + ацетон	8,33 8,31	6,31 —	8,56 8,47	6,52

VI	—CH <sub>3</sub>	—N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> OS	1	225—7	—	Абс. этанол + петр. эфир	—	8,60 8,75	—	8,45
VII	—CH <sub>3</sub>	—N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> OS	1	226	98	Хлороформ +	6,81			6,81



V	—H	—NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> OS	2	205—6 (с разл.)	93	Этанол + ацетон	7,91 8,33 8,31	6,31 —	8,55 8,17	6,55
---	----	--------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------	---	--------------------	----	-----------------	----------------------	-----------	--------------	------

VI	—CH <sub>3</sub>	—N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> OS	1	225 —7	—	Абс. этанол + петр. эфир	—	8,60 8,75	—	8,45
VII	—CH <sub>3</sub>	—N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> OS	1	226	98	Хлороформ + н-гексан	6,81 7,01	—	6,81	—
VIII	—CH <sub>3</sub>	—N<	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> OS	0	110	97	н-гексан	8,24 8,35	9,48 9,67	8,14	9,30
IX	—CH <sub>3</sub>	—NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> OS	1	211 (с разл.)	30	—	—	7,96 8,06	—	7,68
X	—CH <sub>3</sub>	—N<□	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> OS	1	237 (с разл.)	95	Этанол	—	7,47 7,35	—	7,82
XI	—CH <sub>3</sub>	—N<□	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> OS	1	244 (с разл.)	—	Водный этанол	—	7,30 7,46	—	7,58
XII	—CH <sub>3</sub>	—N<□	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> OS	1	235 (с разл.)	—	Хлороформ + н-гексан	6,25 6,35	7,14 7,15	6,44	7,32
XIII	—CH <sub>3</sub>	—N<□O	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	1	233	90	Этанол	7,33 7,37	—	6,58	—
XIV	—CH <sub>3</sub>	—N<□NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	2	231	94	Водный этанол	8,02 8,02	—	8,33	—

\*Дифумарат с *t*<sup>o</sup> *пл.* 165—168° описан [L.Toldy и др., Венгер. пат. 15102 СА., 60, 12025 *h* (1964)];

бисэтансульфонат с той же *t*<sup>o</sup> *пл.* был также описан [Бельг. пат. 629141. СА., 60, 13255 *f* (1964)].



ряд не описанных в литературе  $\beta$ -диалкиламинозамещенных 10-изобутирил-2-хлорфенотазина (табл. 1).

Интерес к последним соединениям определялся основным следующими соображениями:

1. В ряду N-алкиламинозамещенных фенотиазина двумя метиленовыми группами введение метильного радикала в  $\beta$ -положение боковой цепи обуславливает переход от одного известного антигистаминного препарата — этизина к другому известному препарату — дипразину, с возрастанием антигистаминного и холинолитического действия более чем в 10 раз (см., например, [3], стр. 40). Учитывая имеющиеся данные о возможном значении холинолитического [15, 21, 24, 40, 51] и антигистаминного [41, 43] действия для антидепрессивной активности, представляло интерес исследовать, как скажется введение метильной группы в аналогичное положение боковой цепи хлорацизина и его аналогов на фармакологическую активность этих соединений.

2. В ряду алкиламинопропильных производных фенотиазина, как известно в общих чертах, разветвление боковой цепи (введение метильного остатка в  $\beta$ -положение) приводит к усилению седативного и к резкому ослаблению специфического нейролептического — антипсихотического действия. Об этом говорит сравнение соответствующих пар «разветвленных» и «неразветвленных» производных фенотиазина: промазина и тримепразина [35, 42], метопромазина и левомепромазина (нозинана), прохлорперазина и хлормеперазина [42]. «Разветвление» боковой цепочки фенотиазиновых нейролептиков приводит, кроме того, к появлению антидепрессивного компонента действия [42].

Фармакологически антипсихотический эффект нейролептиков тесно коррелирован с их центральным адренолитическим, точнее — противофенаминовым действием [19, 22, 37]. Ослабление специфически нейролептического действия при разветвлении боковой цепи четко проявляется и в ослаблении антагонизма с фенамином (данные Е. Л. Щелкунова по сравнению эффектов аминазина и нозинана на модели фенаминовой стереотипии). Можно было допустить, что в ряду адренопозитивных ацильных производных 2-хлорфенотиазина аналогичное «разветвление» боковой цепочки будет действовать



в том же направлении — в данном случае в направлении дальнейшего возрастания центрального адренопозитивного действия, существенного для антидепрессивного эффекта, и возрастания самого антидепрессивного эффекта.

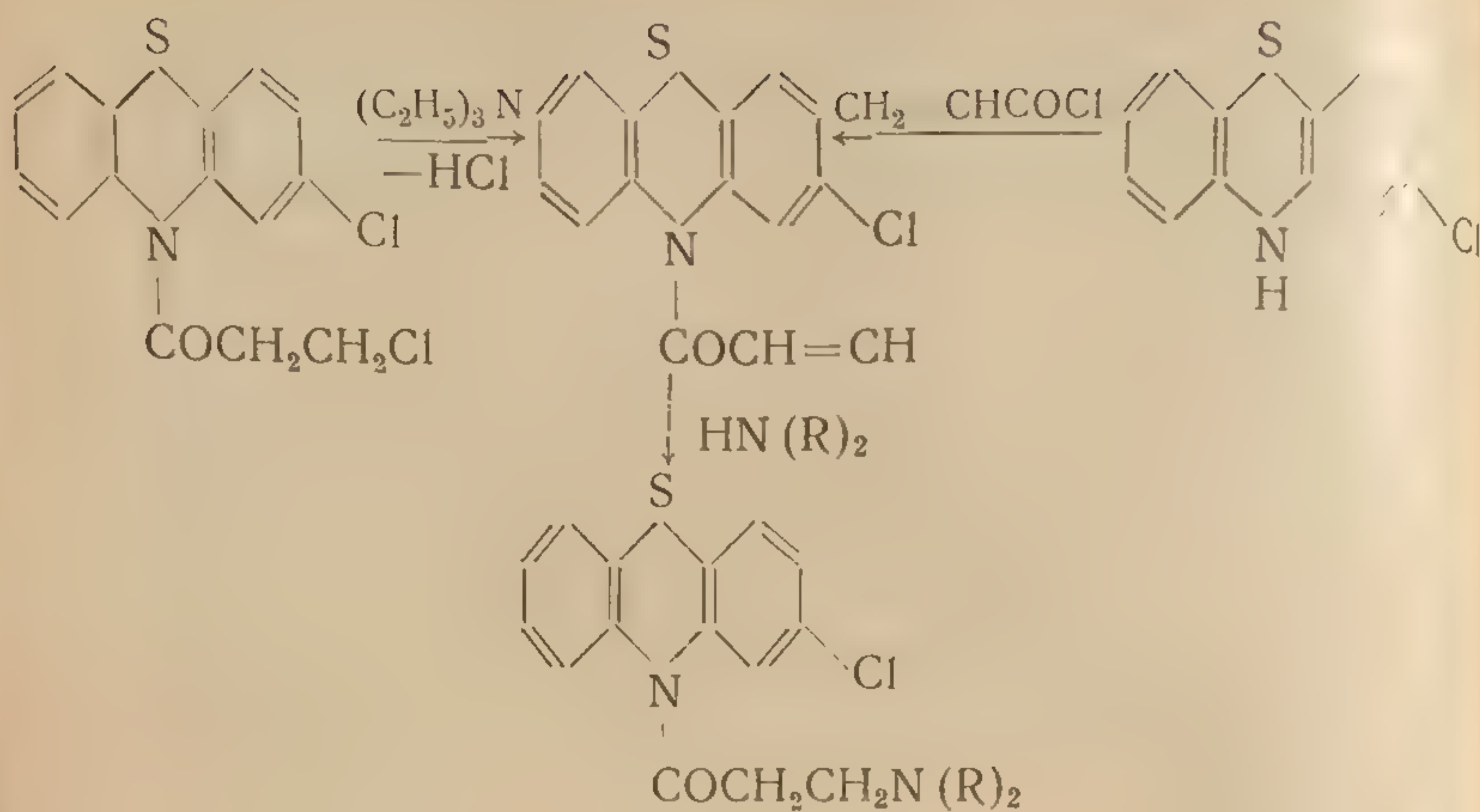
3. Одно из предположений о структурной физико-химической основе различия между трициклическими антидепрессантами и нейролептиками заключается в представлении о меньшей степени копланарности трициклической структуры антидепрессантов сравнительно с трициклическими нейролептиками [7, 42, 50]. Существует представление, что «разветвление» боковой цепочки может увеличивать степень некопланарности фенотиазиновых нейролептиков [29 и др.]. Исходя из такого представления (мы не обсуждаем здесь степень его обоснованности), можно было бы ожидать усиления антидепрессивной активности также при «разветвлении» боковой цепи пропионильных производных 2-хлорфенотиазина. Вместе с тем представляет интерес сравнение эффекта такого «разветвления» в ряду фенотиазинов и в ряду иминодибензилов. Увеличение степени неплоскости жесткого фенотиазинового трицикла, если и может быть, то только минимальным и, во всяком случае, меньше, чем увеличение неплоскости иминодибензильного трицикла.

### **I. Синтез аналогов хлорацизина**

Хлорацизин и его моно- и диалкиламиноаналоги, согласно литературным данным, получают алкилированием 10-( $\beta$ -хлорпропионил)-2-хлорфенотиазином соответствующих первичных или вторичных аминов [4, 5].

Исходя из ряда практических соображений [11], хлорацизин и его диалкиламиноаналоги были получены нами присоединением вторичных аминов по месту активированной кратной связи 10-акрилил-2-хлорфенотиазина. Последний ранее не был описан в литературе; однако он является легкодоступным продуктом и может быть синтезирован как дегидрохлорированием 10-( $\beta$ -хлорпропионил)-2-хлорфенотиазина с помощью, например, триэтиламина (метод А), так и непосредственным ацилированием 2-хлорфенотиазина хлорангидридом акриловой кислоты (метод Б).





Для синтеза  $\alpha$ -метильных аналогов хлорацизина взаимодействием хлорангирида метакриловой кислоты с 2-хлорфенотиазином в условиях, близких к описанным для фенотиазина [12], был получен 10-метакрилил-2-хлорфенотиазин.

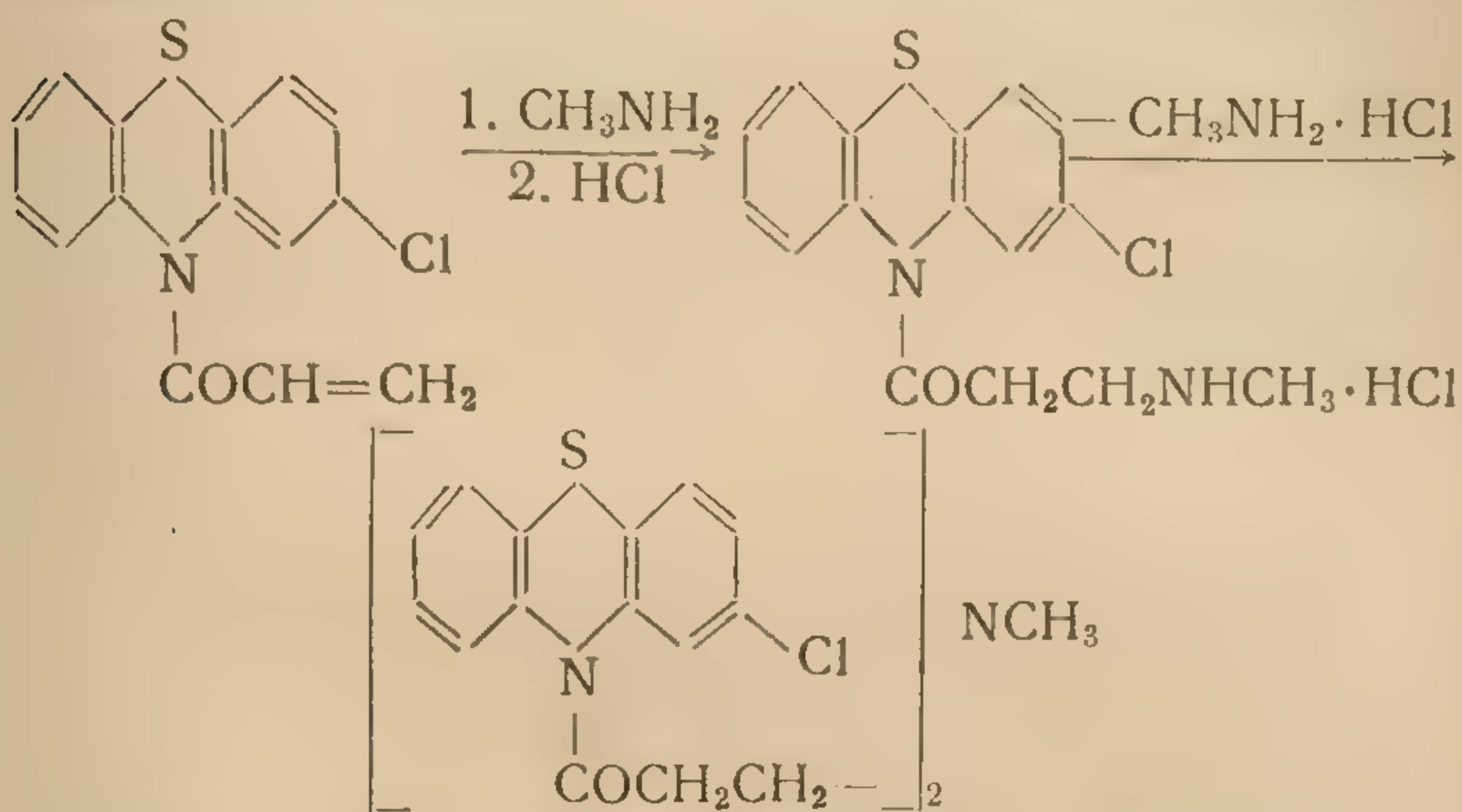
Полученные производные ненасыщенных кислот вводились в реакцию с серией вторичных аминов, взятых в эквимолекулярных количествах в среде органических растворителей (бензол, этанол) или в среде избытка низкокипящего вторичного амина (диэтиламин, этиленмин, пирролидин). Образовавшиеся при этом третичные амины, как правило, не выделялись. После окончания реакции органический растворитель или избыток вторичного амина тщательно удалялись в вакууме водоструйного насоса; остаток растворялся в сухом эфире. После добавления сухого хлористого водорода или его спиртового раствора к бензольному или эфирному раствору полученных оснований выпадали соответствующие хлоргидраты, которые далее очищались кристаллизацией.

В случае взаимодействия 10-акрилил-2-хлорфенотиазина с этиленимином было выделено легкокристаллизующееся основание продукта присоединения (VIII). Обработка его хлористым водородом вызвала размыкание



этиленминного цикла и образование хлоргидрата 10-[β- (β<sup>1</sup>-хлорэтиламино) - пропионил] - 2-хлорфенотиазина (IX).

Была также сделана попытка присоединения к 10-акрилил-2-хлорфенотиазину некоторых первичных аминов. При этом N-фенилэтилендиамин образовал устойчивый продукт присоединения, выделенный в виде дихлоргидрата (V); метиламин дал неустойчивый хлоргидрат продукта присоединения, который в процессе хранения или очистки быстро превращался в N,N-бис-[β- (2 - хлорфенотиазин - 10-пропионил)] -метиламин по схеме:



В табл. 1 приводится характеристика полученных соединений. Подробное описание синтеза 2-хлор-10-[β-(1<sup>1</sup>-морфолинил) -пропионил]-фенотиазина (III) и 2-хлор-10-[β-β<sup>1</sup>-оксиэтилпиперазин-1-ил) - изобутирил]-фенотиазина (XIV) может быть типовым для синтеза других описанных в этой работе соединений.

#### Описание синтезов

**10 - Акрил - 2 - хлор фенотиазин.** Метод А. 32,4 г (0,1 М) 10-β-хлорпропионил-2-хлорфенотиазина, 150 мл этанола и 16 мл триэтиламина кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Выделившийся после охлаждения осадок продукта дегидрохлорирования отфильтровывают и последовательно промывают 20 мл эта-



нола, 30 мл водного этанола (1:1) и 20 мл этанола. После сушки получают 25,6 г (89%) 10-акрилил-2-хлорфенотиазина с  $t^{\circ}$  пл 125—127°.

Метод Б. 52 г (0,22 М) 2-хлорфенотиазина, 300 мл сухого бензола и 23 г (0,255 М) хлорангидрида акриловой кислоты [5] кипятят с обратным холодильником в течение 10 ч. После удаления в вакууме растворителя и избытка хлорангидрида остаток в колбе кристаллизуют из этанола. Выход — 54 г (85%),  $t$  пл 124—126°.

Найдено: %N 4,95; 5,05. %S 11,08; 11,15.

Для  $C_{15}H_{10}ClNOS$  вычислено: %N 4,87; %S 11,13.

10-Метакрилил-2-хлорфенотиазин. 65,2 г (0,28 М) 2-хлорфенотиазина, 150 мл сухого толуола и 35,7 г (0,34 М) хлорангидрида метакриловой кислоты кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. После окончания выдержки избыток хлорангидрида и толуол отгоняют в вакууме водоструйного насоса на кипящей водяной бане. Остаток в колбе кристаллизуют из ацетона. Получают 59,3 г (70%) 10-метакрилил-2-хлорфенотиазина с  $t^{\circ}$  пл 119°. Аналитическая проба после дополнительной очистки из водного ацетона имела  $t^{\circ}$  пл 122°.

Найдено: %N 4,72; 4,67. Для  $C_{16}H_{12}ClNOS$ . Вычислено: %N 4,67.

#### Присоединение морфолина к 10-акрилил-2-хлорфенотиазину

Смесь 5,75 г (0,02 М) 10-акрилил-2-хлорфенотиазина, 1,75 г (0,02 М) сухого морфолина и 40 мл бензола кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. После окончания выдержки растворитель удаляют в вакууме водоструйного насоса, остаток в колбе растворяют в 50 мл сухого эфира и при охлаждении по каплям медленно прибавляют раствор сухого хлористого водорода в абсолютном этаноле до кислой реакции на конго. Выделившийся продукт отфильтровывают, промывают эфиром и сушат. Выход — 8,0 г (97%).

Хлоргидрат 2-хлор-10-[β-(1морфолинил)-пропионил]-фенотиазина (III) — бесцветный кристаллический продукт, нерастворимый в этаноле, хлороформе, диоксане, легко растворим в смесях указанных растворителей и

в воде.  
этанола;  
(метано.

Смеси  
зина, 2,6  
этанола  
После ох  
лученны  
стым во  
шийся  
сушат. В  
Дихлор  
ил)-изоб  
сталличе  
очищаетс  
231°.

Синте  
включая  
ваны по  
депресса  
(ДМИ),  
тельными  
изводным  
а также  
ропином,  
влечение  
ния пред  
ряду тес  
тов, тип  
депресса  
что повы  
цизина,  
меньшей  
как для х



в воде. Продукт очищается кристаллизацией из 85% этанола;  $t^{\circ}$  пл  $239^{\circ}$ . Литературные данные [2],  $t^{\circ}$  пл  $225^{\circ}$  (метанол).

#### Присоединение N-( $\beta$ -оксиэтил)-пиперазина к 10-метакрилил-2-хлорфенотиазину

Смесь 6,03 г (0,02 М) 10-метакрилил-2-хлорфенотиазина, 2,6 г (0,02 М) N-( $\beta$ -оксиэтил)-пиперазина в 10 мл этанола нагревают с обратным холодильником 5 ч. После охлаждения добавляют 50 мл сухого эфира и полученный раствор на холоду насыщают сухим хлористым водородом до кислой реакции на конго. Выделившийся продукт отфильтровывают, промывают эфиром, сушат. Выход — 8,8 г (94%).

Дихлоргидрат 2-хлор-10-[ $\beta$ -( $\beta'$ -оксиэтилпиперазин-1-ил)-изобутирил]-фенотиазина (XIV) — бесцветный кристаллический продукт нерастворимый в бензоле, эфире; очищается кристаллизацией из водного этанола,  $t^{\circ}$  пл  $231^{\circ}$ .

## II. Данные фармакологического исследования

Синтезированные производные 2-хлорфенотиазина, включая изучавшийся ранее хлорацизин, были исследованы по ряду тестов в сравнении с известными антидепрессантами имипрамином, деметилимипрамином (ДМИ), амитриптилином и нортриптилином, 3-диметильными и 3-монометильными аминопропильными производными иминодибензила и дибензциклогептадена, а также в сравнении с типичными холинолитиками: атропином, скополамином, амизилом и метамизилом. Привлечение холинолитиков для сравнительного исследования представлялось необходимым ввиду того, что по ряду тестов, используемых для оценки антидепрессантов, типичные холинолитики проявляют сходную с антидепрессантами активность [9, 19, 22, 33, 40] и ввиду того, что новые производные, являющиеся аналогами хлорацизина, также должны были обладать большей или меньшей холинолитической активностью, характерной как для хлорацизина [13, 14, 15, 16, 20], так и для ши-



роко известных антидепрессантов — имипрамина, амитриптилина и других [21, 40, 49, 51].

Для исследования синтезированных соединений сравнительно с холинолитиками и известными антидепрессантами был применен набор тестов, позволяющих получить, насколько можно судить в настоящее время, более целенаправленную информацию о тех сторонах центральной активности, которые представляются более тесно связанными с антидепрессивным эффектом.

Для оценки центрального адренопозитивного эффекта использовали усиление центральных эффектов фенамина на модели фенаминовой стереотипии у крыс [19, 22], для оценки центрального холинолитического эффекта — защитное действие против ареколинового тремора у мышей. Влияние препаратов на суммарную двигательную активность исследовали в электронном интеграторе конструкции Н. Е. Зильбермана [6]. Для альтернативного отделения потенциальных антидепрессантов от холинолитиков использовали тест апоморфиновой гипотермии на мышах (см. настоящий сборник, стр. 62). Хотя природа этого теста и механизм различения препаратов посредством его выяснены не вполне, данный тест является в настоящее время одним из наиболее информативных, выявляя нечто общее в действии антидепрессантов и нейролептиков и отграничивая их от холинолитиков.

Из вновь синтезированных препаратов более подробному исследованию по всем 4 тестам были подвергнуты соединения II, III, IV, VII, X, XIII и XIV, а также препарат ОП-206 (10-β-диметиламинопропионил-2-хлорфенотиазин), синтезированный ранее Е. В. Карпинской на кафедре органической химии I ЛМИ (зав. — проф. Н. В. Хромов-Борисов). Соединения I, V, VIII, IX, XI, XII, XIV были подвергнуты первичному испытанию на тесте апоморфиновой гипотермии. После того, как эти соединения, за исключением I, оказались неэффективными по данному тесту (аналогично более подробно исследованным ранее II, IV, VII, X, XIII), большинство из них было исключено из дальнейших испытаний.

Хлорацизин. I, II, III, VII, X, XIII были также исследованы сравнительно с известными антидепрессантами, холинолитиками и нейролептиками на тестах те-

трабенази  
ник, стр.  
ные относ  
на, получ  
соответств  
новой ги  
статье в и

Опыты  
ной ранее  
вали в до  
50 мг/кг  
одновремен  
вали на п  
ших доз п  
генте кры  
где приве  
фенамино  
дованных

При р  
следующи  
в этой до  
стью сред  
не отлича  
2-хлорфен  
и XII. В  
входит на  
тивность д  
меньше.

Сред  
ное проло  
вают, нар  
производн  
Нортрипти  
уступают  
же изобут  
препарата  
ные) прои  
тельно сл  
аналогов



трабеназиновой, бензхинамидной (см. настоящий сборник, стр. 46) и 5-окситриптофановой гипотермии. Данные относительно новых производных 2-хлорфенотиазина, полученные на этих последних тестах, в общем соответствуют данным, полученным на тесте апоморфиновой гипотермии, и излагаются в соответствующей статье в настоящем сборнике.

#### Тест фенаминовой стереотипии на крысах

Опыты проводили в соответствии с подробно описанной ранее методикой [19, 22]. Все препараты исследовали в дозах 0,5 мг/кг, 5 мг/кг и в дозе, эквимолярной 50 мг/кг хлорацизина. Препараты и фенамин вводили одновременно, внутривбрюшинно. Каждую дозу исследовали на группе из 10—15 крыс. Действие самых больших доз препаратов исследовали на отдельном контингенте крыс. Полученные результаты сведены в табл. 2, где приведены величины прироста продолжительности фенаминовой стереотипии в минутах под влиянием исследованных доз препаратов.

При рассмотрении этой таблицы можно отметить следующие моменты. Минимальные дозы 0,5 мг/кг: в этой дозе ДМИ выделяется своей высокой активностью среди известных эталонных антидепрессантов, но не отличается существенно от ацильных производных 2-хлорфенотиазина — от хлорацизина, VII, III, II, VIII и XII. В эту же группу наиболее активных препаратов входит наиболее сильный холинолитик скополамин. Активность других препаратов в данной дозе значительно меньше.

Средняя доза 5 мг/кг. В этой дозе максимальное пролонгирование фенаминовой стереотипии вызывают, наряду с имипрамином и ДМИ, пропионильные производные 2-хлорфенотиазина — хлорацизин, II и III. Нортриптилин и, особенно, амитриптилин существенно уступают им; амитриптилин уступает по активности также изобутирильным производным 2-хлорфенотиазина — препаратам — VII и XII. Разветвленные (изобутирильные) производные — VII, XIII и X — в этой дозе значительно слабее своих неразветвленных (пропионильных) аналогов — хлорацизина, III и II. Тримепримин, атро-



Пролонгирование (в мин) новыми и эталонными препаратами  
длительности фенаминовой стереотипии у крыс

Препарат	Доза в мг/кг		
	0,5	5	50*
Имипрамин	$16,0 \pm 4,9$	$118,0 \pm 15,7$	$168,1 \pm 13,1$
ДМИ	$34,9 \pm 6,8$	$113,8 \pm 17,3$	$149,2 \pm 23,0$
Амитриптилин	$2,4 \pm 4,6$	$41,0 \pm 8,5$	$146,6 \pm 11,4$
Нортриптилин	$9,9 \pm 7,6$	$79,1 \pm 10,1$	$101,8 \pm 14,3$
Тримепримин	$12,3 \pm 4,3$	$19,3 \pm 8,7$	$46,8 \pm 17,9$
Кокаин	$11,7 \pm 7,0$	$25,1 \pm 7,1$	$61,7 \pm 8,0$
Атропин	$6,7 \pm 6,1$	$33,1 \pm 6,3$	$132,6 \pm 10,6$
Скополамин	$27,6 \pm 4,9$	$27,6 \pm 6,1$	$79,0 \pm 9,3$
Метамизил	$1,0 \pm 5,6$	$46,7 \pm 4,3$	
ОП-206	$83,3 \pm 8,9$	$150,1 \pm 8,8$	
Хлорацизин	$45,7 \pm 8,2$	$100,8 \pm 7,4$	$130,4 \pm 26,5$
	$45,4 \pm 7,2$	$140,7 \pm 18,4$	
	$45,6 \pm 7,6$		
VII	$38,2 \pm 7,5$	$65,9 \pm 6,0$	$153,0 \pm 21,4$
III	$28,4 \pm 7,1$	$119,0 \pm 12,5$	$147,7 \pm 23,9$
XIII	$4,4 \pm 5,3$	$15,8 \pm 7,5$	$48,3 \pm 17,7$
IV	$3,6 \pm 4,2$	$36,8 \pm 7,1$	$78,2 \pm 12,0$
XIV	$17,1 \pm 3,3$	$27,9 \pm 3,7$	$83,6 \pm 7,2$
II	$27,0 \pm 5,1$	$109,0 \pm 11,4$	$108,6 \pm 29,3$
X	$17,6 \pm 4,5$	$47,6 \pm 7,6$	$108,6 \pm 16,4$
VIII	$32,3 \pm 7,7$	$30,6 \pm 5,4$	
IX	$12,6 \pm 10,9$	$-4,8 \pm 2,0$	
XII	$34,8 \pm 9,3$	$62,6 \pm 8,7$	

\* Дозы, эквимолярные 50 мг/кг хлорацизина.

\*\* Фигурными скобками объединены соответствующие пропио-  
нильные и изобутирильные аналоги.



пин, скополамин и кокаин в дозе 5 мг/кг относятся к группе препаратов с наименьшей активностью.

Максимальные дозы порядка 50 мг/кг (эквимолярные хлорацизину в дозе 50 мг/кг). В этих дозах наибольшей активностью обладают известные антидепрессанты: имипрамин, ДМИ, амитриптилин и нортриптилин и ацильные производные 2-хлорфенотиазина: хлорацизин, III и VII, а также холинолитик атропин. Остальные препараты, в том числе тримепримин, скополамин, кокаин и новые препараты IV, XIII и XIV составляют группу наименьшей активности.

Обобщая, можно отметить, что, хотя соотношение эффективностей препаратов при различных дозах распределяется по-разному, некоторые ацильные производные 2-хлорфенотиазина — хлорацизин, II, III и VII (последний за исключением дозы 5 мг/кг) во всем диапазоне доз относятся к наиболее активным препаратам, превосходя в ряде случаев известные антидепрессанты амитриптилин, нортриптилин, имипрамин. Из широко известных антидепрессантов аналогичную наиболее высокую активность во всем диапазоне доз проявили лишь ДМИ и имипрамин (у последнего несколько меньший эффект в дозе 0,5 мг/кг). Производные дибензциклопептадиена амитриптилин и нортриптилин проявляют значительно меньшую активность в дозах 0,5 и 5 мг/кг. Лишь в наиболее высоких дозах порядка 50 мг/кг все 4 эталонных антидепрессанта проявляют высокую активность, выступая в виде относительно гомогенной группы (несколько меньшая активность лишь у нортриптилина). Хотя отдельные холинолитики в некоторых дозах «выходят» в группу наиболее активных препаратов (скополамин в дозе 0,5 мг/кг, атропин в дозе 44 мг/кг), в целом их активность меньше, чем у выше-названных наиболее активных препаратов. Разветвленный аналог имипрамина тримепримин проявляет низкую активность во всем диапазоне доз.

Обсуждая данные, полученные на тесте фенаминовой стереотипии, следует иметь в виду, что препараты могут вызывать пролонгирование фенаминовой стереотипии по крайней мере за счет трех механизмов.

Во-первых, за счет своего адренопозитивного действия, которое обуславливается эффектом антидепони-



рования, т. е. блокированием активного обратного транспорта нейромедиатора (норадреналина или допамина), нейронной мембраной окончаний адренергических нервов. Процесс депонирования является одним из важнейших путей инактивации медиаторного норадреналина [28, 32, 36]. Антидепонирующее действие известных антидепрессантов исследовано за последние годы достаточно подробно [23, 25, 26, 31, 36]. Можно предположить, что, помимо стабилизации нейромедиатора, высвобождаемого фенамином у адренорецепторов, антидепрессанты могут, за счет своей поверхностной активности, препятствовать связыванию самого фенамина мембраной нейрона.

Во-вторых, за счет холинолитического действия, сдвигающего регуляторный баланс высших нейровегетативных центров в сторону преобладания эрготропной (адренергической) системы [16, 18, 19, 40, 49].

В-третьих, за счет торможения ферментных систем (преимущественно печени), метаболизирующих фенамин. Было показано [48], что известные антидепрессанты группы имипрамина обладают таким действием в достаточных дозах. Роль этого механизма должна увеличиваться при действии больших доз препарата.

В последнее время появились данные, говорящие о ведущей роли допаминергической системы *corpus striatum* в происхождении фенаминовой стереотипии [27, 38, 39].

В свете этих данных, по-видимому, более точным будет говорить о фенаминовой стереотипии как о тесте, оценивающем не вообще «адренергический», а, более определенно, «допаминергический» эффект препаратов. Очевидно, однако, что приведенные выше соображения о различных сторонах действия препаратов на фенаминовую стереотипию полностью сохраняют свое значение и при учете этих последних важных данных, выдвигающих на передний план нейромедиаторную роль допамина.

Таким образом, эффективность препаратов по тесту фенаминовой стереотипии обуславливается не одним, а сочетанием факторов. Поскольку основная наша цель при использовании теста фенаминовой стереотипии со-



стоит в оценке адренопозитивного действия препаратов, другие стороны их действия, также вызывающие пролонгирование фенаминовой стереотипии, затрудняют анализ и могут рассматриваться в данном случае как «помехи».

Если мы исключим эффекты высоких дозировок препаратов, при которых влияние на обмен фенамина может быть весьма значительным, то для доз 0,5 и 5 мг/кг в основном будет иметь значение адренопозитивное и холинолитическое действие препаратов. Ни в одной из этих дозировок известные антидепрессанты не отличаются альтернативно от холинолитиков. В дозе 0,5 мг/кг амитриптилин и нортриптилин были практически неэффективны, а скополамин (очевидно, за счет исключительно сильного холинолитического действия) проявлял высокую активность, не уступавшую таковой ДМИ и имипрамина. В дозе 5 мг/кг относительно высокую активность, не уступающую таковой амитриптилина и нортриптилина, проявили атропин и метамизил.

Однако эти обстоятельства не мешают констатации следующего фундаментального факта: ацильные производные 2-хлорфенотиазина — хлорацизин и препараты III и VII — во всем диапазоне доз проявляют высокую активность, значительно превосходящую или (для скополамина в дозе 0,5 мг/кг), во всяком случае не уступающую таковой холинолитиков скополамина, атропина и метамизила. Если учесть, что все новые препараты уступают скополамину по М-холинолитической активности на один-два порядка и что по крайней мере некоторые из наиболее активных новых препаратов (III и VII) более чем на порядок уступают по центральному М-холинолитическому действию метамизилу и атропину (см. ниже), то следует заключить, что активность ацильных производных 2-хлорфенотиазина в тесте фенаминовой стереотипии обусловлена, помимо холинолитического, каким-то другим эффектом. Этим эффектом при малых и средних дозировках порядка 0,5—5 мг/кг является, по всей вероятности, сильное адренопозитивное (антидепонизирующее) действие данных препаратов, наличие которого и требовалось выяснить.



### Антагонизм с ареколином

Центральное М-холинолитическое действие препаратов оценивали по их способности предупреждать ареколиновый тремор у мышей. Для количественной оценки противоареколинового действия препаратов после ряда предварительных опытов был выбран критерий уменьшения длительности ареколинового тремора вдвое по сравнению с контролем. Препараты или (в контрольных группах) дистиллированную воду вводили внутрибрюшинно в объеме 1 мл/100 г за 30 мин до внутрибрюшинного введения ареколина в дозе 30 мг/кг. Каждую дозу препаратов исследовали на группе из 6 мышей весом от 16 до 21 г. Ареколин в данной дозе вызывал в контроле интенсивный и относительно кратковременный тремор длительностью 6—8 мин. В каждом данном опыте на основании результатов 2—3 контрольных групп вычисляли среднюю продолжительность ареколинового тремора в контроле. В опытных группах среднюю продолжительность тремора выражали в процентах от контрольной длительности. По оси абсцисс откладывали в логарифмическом масштабе дозы препаратов, а по оси ординат — длительность тремора в процентах от контрольной. Соединяя точки на графике, определяли для каждого препарата величину дозы, вызывающей уменьшение контрольной длительности тремора на 50%, т. е. вдвое. При проведении соответствующей прямой для каждого препарата использовали не менее двух доз, эффект которых лежал бы по обе стороны от параллельной оси абсцисс прямой, характеризующей 50-процентное торможение длительности тремора, на расстоянии не более 30% от этой прямой. Иными словами, для интерполяции использовали не менее одной дозы, вызывавшей уменьшение длительности тремора в пределах от 20 до 50%, и не менее одной дозы, вызывавшей уменьшение длительности тремора на 50—80%.

Испытывавшиеся дозы препаратов подбирали в каждом эксперименте «сходу», — в зависимости от получавшихся результатов — от эффективности торможения тремора. Относительная кратковременность тремора при внутрибрюшинном введении ареколина позволяла исследовать по данной методике до 24 групп по 6 мышей

в один с  
ных для  
мым, их

Централь

Им  
ДМ  
Ам  
Нор  
Три  
Атр  
Ско  
Ме  
Хло

\* Доз  
(II) ареко  
Препарат  
Методика  
\*\* Вп  
торможен

Доз  
линовог  
нас пре  
При  
отметит  
Во-п  
известн



в один опытный день, что обеспечивало получение данных для нескольких препаратов в один день и, тем самым, их максимальную сопоставимость.

Таблица 3

Центральное М-холинолитическое (противоареколиновое) действие  
новых и эталонных препаратов

Препарат	$P_{50}^*$
Имипрамин	51,5
ДМИ	$\infty^{**}$
Амитриптилин	10,9
Нортриптилин	55,8
Тримепримин	34,3
Атропин	3,32; 3,45; 2,5
Скополамин	0,382
Метамизил	5,92
Хлорацизин	5,61; 3,62
VII	90,0; 61,5
III	76,0
XIII	280
II	4,25
X	33,8
IV	$\infty$
XIV	$\infty$
ОП-206	6,67

\* Дозы препаратов, уменьшающие вдвое продолжительность (II)ареколинового (30 мг/кг внутрибрюшинно) тремора у мышей. Препараты вводили внутрибрюшинно за 30 мин до ареколина. Методика определения  $P_{50}$  изложена в тексте.

\*\* Вплоть до летальных доз не наблюдается существенного торможения ареколинового тремора.

Дозы, вызывающие уменьшение длительности ареколинового тремора на 50%, приведены для интересующих нас препаратов в табл. 3.

При оценке данных, приведенных в табл. 3, можно отметить ряд существенных обстоятельств.

Во-первых, центральное холинолитическое действие известных антидепрессантов — имипрамина, ДМИ, ами-



триптилина и нортриптилина — значительно меньше такового типичных холинолитиков — атропина, метамизила и, в особенности, скополамина. Наиболее сильным холинолитическим действием среди известных антидепрессантов обладает амитриптилин, наименьшим — ДМИ, что соответствует литературным данным [30, 34, 47, 49]. В случае ДМИ (как и для препаратов IV и XIV) существенного торможения ареколинового тремора, достигающего 50%, не удавалось достичь даже при применении самых высоких, летальных доз препаратов.

Во-вторых, у хлорацизина, ОП-206 и II холинолитическая активность несущественно меньше таковой атропина и метамизила и практически не отличается от них.

В-третьих, при переходе от диметиламинопропильных к монометиламинопропильным производным иминодибензила (имипрамин — ДМИ) и дибензциклогептадиена (амитриптилин-нортриптилин) центральная М-холинолитическая активность существенно уменьшается.

В-четвертых, М-холинолитическая активность производных 2-хлорфенотиазина существенно уменьшается при «разветвлении» боковой цепочки, при переходе от пропионильных к изобутирильным аналогам (пары хлорацизин — VII, III—XIII, II—X).

При сопоставлении данных по центральной М-холинолитической активности исследованных соединений с данными теста фенаминовой стереотипии обращает на себя внимание отмеченное выше обстоятельство, что, хотя в тесте фенаминовой стереотипии, по-видимому, отражается интенсивность М-холинолитического действия препаратов (высокий эффект скополамина в дозе 0,5 мг/кг), еще большее значение имеет именно центральное адreno-позитивное действие препаратов. Так, ДМИ и имипрамин высокоэффективны по тесту фенаминовой стереотипии во всем диапазоне доз, несмотря на слабую М-холинолитическую активность. В меньшей степени это же относится к средним и большим дозам нортриптилина и амитриптилина. В то же время скополамин с его исключительно высокой М-холинолитической активностью обладает весьма умеренной эффективностью в тесте фенаминовой стереотипии в дозах 5 и 48 мг/кг.

Сред  
кая эфф  
новой с  
кой хо  
шего вн  
фективн  
ратов I  
низка  
триптил  
зом, уд  
тивное  
кой же  
на. Все  
централ  
позитив  
что по  
0,5 мг/  
нортрип  
триптил  
ности

Вли

10-м  
(ДА) в  
сгруппи  
рошо ад  
исходно  
на этих  
30 опы  
довали  
фенами  
постоян  
стабили  
всегда  
групп т  
Пер  
по 3 м  
группы  
провод  
шей ч  
с опыта



Среди производных 2-хлорфенотиазина очень высокая эффективность хлорацизина и II по тесту фенаминовой стереотипии сочетается с их относительно высокой холинолитической активностью. Однако наибольшего внимания заслуживает исключительно высокая эффективность по тесту фенаминовой стереотипии препаратов III и VII, холинолитическая активность которых низка (несколько меньше таковой имипрамина и нортриптилина). Для этих новых препаратов, таким образом, удалось достаточно полно расчленить адренопозитивное и холинолитическое действие — примерно в такой же степени, как и для имипрамина и нортриптилина. Все эти препараты обладают весьма умеренным центральным М-холинолитическим и сильным адренопозитивным действием. В то же время можно отметить, что по тесту фенаминовой стереотипии III и VII в дозе 0,5 мг/кг эффективнее имипрамина, амитриптилина и нортриптилина, в дозе же 5 мг/кг III эффективнее амитриптилина и нортриптилина, а VII равен по эффективности нортриптилину и эффективнее амитриптилина.

#### Влияние препаратов на двигательную активность мышей

10-минутную суммарную двигательную активность (ДА) в электронном интеграторе исследовали у мышей, сгруппированных по 3. В данной серии использовали хорошо адаптированных в процедуре опыта мышей-самцов исходного веса 20—23 г. До начала настоящей серии на этих мышах в течение 3,5 месяцев было поставлено 30 опытов с измерением двигательной активности (исследовали влияние на двигательную активность малых доз фенамина). Состав групп оставался в течение всей серии постоянным, двигательная активность каждой группы стабилизировалась на весьма постоянном уровне. Опыт всегда начинали в одно время дня, порядок очередности групп также сохранялся постоянным.

Перед началом настоящей серии 16 групп мышей по 3 мыши в каждой группе были разделены на 2 подгруппы по 8 групп в каждой. В дальнейшем работу проводили следующим образом. На каждой группе мышей чередовали контрольные эксперименты (К) и с опытами (ОП), в которых исследовали влияние пре-



препаратов на двигательную активность, по схеме  $K^1 \dots$   
 $\text{— ОП}^1 \text{— } K^2 \text{— ОП}^2 \text{— } K^3 \dots$ . Изменение двигательной актив-  
ности для каждой группы мышей в ОП выражали в про-  
центах по отношению к усредненной двигательной актив-  
ности этой же группы в предыдущем и последующем  
контроле, т. е. вычисляли величину  $\frac{\text{ОП}^1 - 1/2 (K^1 + K^2)}{1/2 (K^1 + K^2)} \cdot 100$ .

Так, например, если двигательная активность в преды-  
дущем контроле составляла 140 единиц, в опыте — 180,  
а в последующем контроле — 130, то в процентах сред-  
нее изменение двигательной активности в данном опыте  
для данной группы мышей равно  $\frac{(40 - 50) : 2}{(140 + 130) : 2} \times 100$

$= + 33,3\%$ . Из полученных таким образом для всех  
групп величин вычисляли среднее изменение ( $M$ ) и его  
среднюю квадратическую ошибку ( $m$ ):  $M \pm m$ . Опреде-  
лялась достоверность отличия этой величины от 0 по  
t-тесту Стьюдента и Фишера.

Каждую дозу препаратов исследовали на всех  
16 группах мышей. Существенная методическая деталь  
состояла в том, что день проведения опыта (ОП) с вве-  
дением данной дозы вещества не совпадал для 2 под-  
групп (по 8 групп мышей в каждой). Схематически  
это можно изобразить следующим образом:

Дни	1-й	3-й	5-й	7-й	9-й
1-я подгруппа	$K^1$	$\text{ОП}^1$	$K^2$	$\text{ОП}^2$	$K^3 \dots$
2-я подгруппа		$K^1$	$\text{ОП}^1$	$K^2$	$\text{ОП}^2$ $K^3 \dots$

Такая схема проведения опытов является в опреде-  
ленной степени «самокорректирующей» и значительно  
уменьшает влияние неконтролируемых факторов на по-  
лучаемые данные. Предположим, например, что в  
день 3-й (см. схему) действовал какой-то фактор (усло-  
вия погоды, питания и т. д.), который независимо от  
экспериментальной ситуации увеличивал двигательную  
активность всех мышей. Тогда, при наличии лишь  
1 группы мышей (подгруппа 1-я), стимулирующее влия-  
ние вещества в  $\text{ОП}^1$  было бы значительно увеличено  
(или тормозящее влияние вещества — уменьшено) за  
счет неконтролируемого повышения двигательной актив-



ности в данный день. В нашем случае это неконтролируемое увеличение двигательной активности в значительной степени корректируется тем, что во 2-й подгруппе соответственно увеличена двигательная активность в первом контроле  $K^1$  и, тем самым, уменьшена разность  $ОП^1 - K^1$  для 2-й подгруппы. Аналогичным образом частично корректируются спонтанные уменьшения двигательной активности. Действительно, в процессе работы мы имели возможность наблюдать, что изменение двигательной активности, вызываемое данным веществом в данной дозе, большей частью различалось для 2 подгрупп больше, чем в пределах каждой подгруппы.

В табл. 4 приведены изменения двигательной активности, вызываемые исследованными препаратами в двух дозах — средней (4 мг/кг) и большой (дозы, эквивалентные 27,5 мг/кг хлорацизина). (Данные величины были взяты как  $1/4$  и примерно  $1/25$  от  $ЛД_{50}$  хлорацизина в одной серии опытов).

При просмотре табл. 4 можно отметить следующие важные моменты.

1. Типичные холинолитики (атропин, метамизил) в малой дозе несколько стимулировали двигательную активность или не влияли на нее (скополамин). В большой дозе они также стимулировали двигательную активность (скополамин, метамизил) или не влияли на нее (атропин).

2. Эталонные антидепрессанты имипрамин и ДМИ, как в малой, так и в большой дозах, тормозили двигательную активность. Аналогично действуют амитриптилин и нортриптилин, которые обладают еще большим тормозным компонентом действия.

3. Ацильные производные 2-хлорфенотиазина с сильным холинолитическим действием, хлорацизин и II в малой дозе, подобно холинолитикам (но в меньшей степени), стимулировали двигательную активность, а в большой дозе, подобно имипрамину и ДМИ (но в меньшей степени), тормозили ее. Таким образом, эти препараты как бы совмещают свойства холинолитиков и известных антидепрессантов.

4. Остальные исследованные ацильные производные 2-хлорфенотиазина в малых дозах не влияли существенно на двигательную активность, а в больших дозах, за



исключением ОП-206, X и XIII, тормозили двигательную активность.

Таблица 1

Влияние на двигательную активность (ДА) белых мышей новых и эталонных препаратов \*

Препарат	4 мг/кг	p <	27,5** мг/кг	p <
Имипрамин	-23,0 ± 7,5	0,01	-58,2 ± 4,3	0,001
ДМИ	-36,0 ± 4,2	0,001	-59,8 ± 3,7	0,001
Тримепримин			-50,5 ± 4,9	0,001
Атропин	+12,3 ± 5,8	0,05	-10,1 ± 5,5	0,1
			+8,5 ± 5,4	
Скополамин	+3,1 ± 7,4		+40,3 ± 11,1	0,001
Метамизил	+15,0 ± 5,0	0,01	+18,1 ± 9,7	0,1
Хлорацизин	+25,7 ± 7,7	0,01	-34,3 ± 4,1	0,001
VII	+46,3 ± 14,4	0,01	-47,3 ± 2,9	0,001
	-5,0 ± 5,6		-30,4 ± 4,1	0,001
ОП-206	-19,4 ± 14,8	0,3	-6,2 ± 5,6	
III	-6,1 ± 3,8	0,2	-41,5 ± 4,1	0,001
XIII	-5,4 ± 7,2		-3,4 ± 6,6	
II	+30,7 ± 9,8	0,01	-22,6 ± 4,8	0,001
X	-2,8 ± 7,2		+0,31 ± 7,3	
IV	+5,4 ± 7,6		-27,0 ± 6,7	0,001
XIV	+13,0 ± 7,0		-24,8 ± 6,8	0,002

\* Приведено изменение двигательной активности в процентах по отношению к контролю. Каждое значение — среднее, изменение двигательной активности для 16 групп по 3 мыши ± стандартная ошибка.

\*\* Дозы, эквимоларные 27,5 мг/кг хлорацизина.

5. При переходе от аминопропионильных к аминозобутирильным производным 2-хлорфенотиазина их влияние на двигательную активность в общем резко ослабевает. При этом или снимается стимулирующее действие малых доз на двигательную активность (сравни пары: хлорацизин и VII; II и X), или снимается тормозящее действие больших доз на двигательную активность (сравни пары III и XIII, II и X).



Влияние новых препаратов на двигательную активность, таким образом, весьма тесно коррелировало как с их холинолитическим (малые дозы препаратов), так и с адренопозитивным действием по тесту фенаминовой стереотипии (преимущественно эффект больших доз препаратов). Примечательно, что оксиэтилпиперазиновые производные IV и XIV, не отличающиеся по М-холинолитическому и адренопозитивному действию, не различаются и по влиянию на двигательную активность.

Наибольшее внимание среди новых соединений привлекают препараты III и VII, которые, обладая, подобно известным антидепрессантам, слабым М-холинолитическим действием, в малых дозах не оказывают существенного влияния на двигательную активность (находясь в этом отношении между стимулирующими холинолитиками и тормозящими известными антидепрессантами), а в больших дозах тормозят двигательную активность, но несколько меньше, чем имипрамин и ДМИ. По своим характеристикам на основании трех изложенных тестов препараты III и VII стоят ближе к известным антидепрессантам, чем изученный ранее препарат этой серии хлорацизин, если учесть их слабое М-холинолитическое действие и отсутствие стимулирующего влияния на двигательную активность в малых дозах.

Приведенные данные в отношении тормозящего действия больших доз хлорацизина на двигательную активность не совпадают с данными И. П. Лапина, не наблюдавшего такого эффекта у хлорацизина даже при больших его дозах [8, 10]. Причиной такого расхождения является, по всей вероятности, важное методическое различие в проведении опытов. В упомянутой работе И. П. Лапина эффекты хлорацизина на двигательную активность мышей исследовали «остро», без предварительной адаптации к камере для измерения двигательной активности. В наших опытах до проведения основной серии опытов многократно производили 10-минутные замеры двигательной активности мышей в камере интегратора. Обуславливая большую стабильность результатов и надежность сравнений, такие повторные исследования в хроническом опыте ведут в то же время к значительному угасанию ориентировочной реакции,



что делает данную модель физиологически иной. Можно, более подверженной влиянию тормозных факторов.

### Тест апоморфиновой гипотермии у мышей

После того, как испытание 8 препаратов (II, III, IV, VII, X, XIII, XIV и ОП-206) по 3 вышеописанным тестам в сравнении с известными антидепрессантами и холинолитиками было завершено или близилось к завершению, было предпринято исследование этих препаратов на новом тесте апоморфиновой гипотермии (см. статью Е. Л. Щелкунова в настоящем сборнике, стр. 62). Помимо этого, на данном тесте были подвергнуты фармакологическому исследованию 7 новых ацильных производных 2-хлорфенотиазина: I, V, VI, VIII, IX, XI и XII. За исключением первых двух препаратов, эти новые соединения представляют собою «разветвленные» — изобутирильные производные 2-хлорфенотиазина.

Тест апоморфиновой гипотермии четко отделяет известные антидепрессанты — имипрамин, ДМИ, амитриптилин и нортриптилин, а также хлорацизин, — от известных холинолитиков (см. также табл. 2 на стр. 68). В отличие от холинолитиков первые 4 антидепрессанта в дозах от 3 мг/кг, а хлорацизин — от 10 мг/кг четко уменьшают или полностью предупреждают вызванное апоморфином падение температуры.

В сводной суммарной табл. 5 приведены результаты исследования по тесту апоморфиновой гипотермии новых ацильных производных 2-хлорфенотиазина в сравнении с некоторыми эталонными препаратами. Методика проведения экспериментов по данному тесту подробно изложена в отдельной статье настоящего сборника. Все препараты и дистиллированную воду (в контроле) вводили внутрибрюшинно за 1 ч до апоморфина (20—40 мг/кг внутрибрюшинно).

Температура воздуха в помещении при проведении отдельных экспериментов варьировала от 18 до 23°, большинство опытов проведено при температуре 18—20°. Температуру обычно измеряли через 30, 90 и 150 мин после введения апоморфина. Максимальный гипотермический эффект наблюдался через 30 мин после введения апо-

Имипрамин

ДМИ

Тримепримин

Кокаин

Атропин

Скополамин

Амизил

Хлорацизин

VII

ОП-206

I

III

XIII

IV

XIV

II

X

V

VIII

IX

XI

XII

XIV

Статистич  
 $p < 0,5$ ;  $\alpha$ ,  $\sigma$  —

\* Относит

8 Труды т.



Таблица 5

Влияние эталонных и новых препаратов на гипотермический эффект апоморфина  
( $p > 0,05$  А, а — антагонизм, С, с — синергизм)

Препарат	Доза в мг/кг				
	3	10	20	40	42—56
Имипрамин	<u>А</u>	<u>А</u> <u>а</u> <u>а</u> <u>а</u> <u>А</u>			<u>А</u>
ДМИ	<u>А</u>	<u>А</u> <u>А</u> <u>А</u> <u>А</u> <u>А</u>			<u>А</u> <u>А</u>
Тримепримин		О		О	<u>А</u> *
Кокаин		О	О	<u>А</u>	
Атропин		О; <u>С</u>			<u>с</u> <u>с</u>
Скополамин		с <u>С</u>		О	<u>О</u> <u>О</u>
Амизил		О О О	О О с	О	О с О
Хлорацизин } VII	О	О <u>А</u> <u>а</u> <u>А</u>	<u>а</u> <u>А</u> <u>А</u>	<u>А</u>	<u>А</u> <u>А</u> <u>А</u> <u>А</u> <u>А</u> <u>А</u> <u>О</u> <u>О</u>
ОП-206		<u>А</u>			
I		О <u>А</u> <u>а</u>			
III } XIII		О <u>а</u> <u>О</u>	<u>А</u> <u>а</u>		<u>А</u> <u>а</u> <u>А</u> <u>О</u> <u>О</u>
IV } XIV					<u>О</u> <u>О</u>
II } X					<u>с</u> <u>О</u> <u>О</u> <u>О</u>
V		О	О	А*	
VIII					О
IX		О		О	О
XI					О
XII					О
XIV					О

Статистическая значимость антагонизма или синергизма: а, с —  $p < 0,5$ ; а, с —  $p < 0,02$ ; А, С —  $p < 0,0$ ; А, С —  $p < 0,001$ .

\* Относительное антигипотермическое действие.



морфина. В случае наличия у исследуемых препаратов антигипотермического действия данный эффект, за очень редкими исключениями, также был наиболее четко выражен через 30 мин после введения апоморфина. В табл. 5 для упрощения приведены данные по влиянию препаратов на апоморфиновую гипотермию через 30 мин после введения апоморфина. Каждый значок в таблице — результат сравнения в одном эксперименте гипотермического эффекта апоморфина в контроле (после  $H_2O$ —10—14 мышей) и после введения того или иного препарата в указанной дозе (7—10 мышей).

Из табл. 5 следует, что «классические» антидепрессанты, имипрамин и ДМИ, предупреждают гипотермическое действие апоморфина, начиная уже от 3 мг/кг и выше. Представители холинолитиков — атропин, скополамин и амизил — не предупреждают падения температуры после апоморфина, а, наоборот, часто усиливают это падение (синергизм, С). Более подробные данные в отношении других холинолитиков приведены в специальной статье настоящего сборника. Кокаин, известный своим антидепонирующим эффектом, но не являющийся антидепрессантом, проявляет активность лишь в дозе 40 мг/кг.

Из ацильных производных 2-хлорфенотиазина выраженный антагонизм по отношению к гипотермическому действию апоморфина проявляют лишь 4 препарата: хлорацизин, I, III и ОП-206. Все 4 препарата являются пропионильными — «неразветвленными» производными 2-хлорфенотиазина с 2 этильными (хлорацизин), 2 или 1 метильным (ОП-206 и I) или морфолиновым (III) радикалами при азоте боковой цепи. Все изобутирильные производные 2-хлорфенотиазина, в том числе и «разветвленные» аналоги упомянутых препаратов, оказались неэффективными по данному тесту. Неэффективным оказался и тримепримин — изобутильный аналог имипрамина. В очень больших дозах (тримепримин — 60 мг/кг, V — 40 мг/кг) некоторые препараты оказывают «относительное антигипотермическое действие», отмеченное в табл. 5 сноской. Это означает, что препараты в данной дозе сами вызывают очень значительное падение температуры и лишь на фоне этого падения уменьшают обычный гипотермический эффект апоморфина. Суммар-

ное па  
этом с  
контро  
морфин  
апомо  
снижен  
фичен,  
мой са

Так  
вершен  
произв  
диэтил  
2-хлор

Нез  
произв  
окснэти  
ной (V

Акт  
по тест  
чем у  
бензци  
дозиро  
ция ак  
ностью  
линоли

По  
ратов  
активно  
эффект  
сантов,  
ного не  
прамин

Судя  
ность у  
тиазина  
ных им  
жет бы  
кирован  
пропион  
самым,



ное падение температуры от препарата и апоморфина в этом случае не меньше, а, как правило, больше, чем в контроле, после введения дистиллированной воды и апоморфина. Эффект уменьшения гипотермического действия апоморфина при исходной температуре, значительно сниженной другим препаратом, по-видимому, неспецифичен, так как проявляется при гипотермии, вызываемой самыми различными препаратами.

Таким образом, эффект «разветвления» оказался совершенно аналогичным для диметиламинопропильного производного иминодибензила и для диметиламино-, диэтиламино- и морфолинопропионильных производных 2-хлорфенотиазина.

Неэффективными оказались также пропионильные производные 2-хлорфенотиазина с пирролидиновой (II), оксиэтилпиперазиновой (IV) и фениламиноэтиламинной (V) группировками в боковой цепи.

Активность хлорацизина и препаратов I, III и ОП-206 по тесту апоморфиновой гипотермии несколько слабее, чем у пропильных производных иминодибензила и дибензциклогептадиена. Она начинает проявляться при дозировках от 10 мг/кг и выше. Наблюдается корреляция активности по данному тесту с высокой эффективностью по тесту фенаминовой стереотипии, но не с холинолитической активностью препаратов.

По всей видимости, высокая эффективность препаратов по данному тесту связана с их поверхностной активностью, лежащей в основе как антидепонировующего эффекта, характерного для нейролептиков и антидепрессантов, так и адренолитического действия, свойственного нейролептикам и большим дозам известных ими-праминоподобных антидепрессантов.

Судя по данному тесту, эта поверхностная активность у аминпропионильных производных 2-хлорфенотиазина выражена слабее, чем у пропильных производных иминодибензила и дибензциклогептадиена. Это может быть связано с установленным отсутствием блокирования адренорецепторов при повышении дозировок пропионильных производных 2-хлорфенотиазина и, тем самым, с их более выраженным и однозначным адрено-



позитивным действием. В ряде случаев именно такой тип действия может оказаться предпочтительным в клинике депрессий.

### Токсичность

Острая токсичность при внутрибрюшинном введении препаратов белым мышам была определена параллельно для хлорацизина и для препаратов III, IV, VII, XIII и XIV, т. е. для соединений, исследованных более подробно и представлявших специальный интерес. Растворы препаратов в дистиллированной воде вводили в объеме 1 мл на 100 г веса. Летальность регистрировали в течение 3 суток от момента введения. ЛД<sub>50</sub> определяли по методу Литчфилда и Уилкоксона в модификации Рота. Результаты определения токсичности приведены в табл. 6.

Таблица 6

Острая токсичность препаратов при внутрибрюшинном введении белым мышам

№ эксперимента	Препарат	ЛД <sub>50</sub>	S
1	Хлорацизин	172 (157—189)	1,1 (1,05—1,6)
2	VII	200 (182—219)	1,09 (1,04—1,13)
3	III	331 (228—381)	1,31 (1,04—1,65)
4	XIII	420 (385—458)	1,2 (1,04—1,38)
5	III	310 (287—335)	1,12 (0,99—1,26)
6	XIII	504 (469—541)	1,2 (1,09—1,32)
7	IV	290 (265—316)	1,22 (1,1—1,35)
8	XV	285 (255—312)	1,26 (1,13—1,4)

Эксперименты №№ 1—4 и 7—8 были проведены в апреле месяце на самцах весом 17—21 г, эксперименты №№ 5—6 — в мае на самках весом 20—23 г. Обращает на себя внимание более низкая токсичность «развет-



Такой  
в кли-  
влении  
патель-  
, XIII  
ее по-  
Раст-  
или в  
овали  
преде-  
фика-  
иведе-  
лица 6  
едении

вленных» препаратов (VII и XIII) сравнительно с неразветвленными (соответственно хлорацизин и III). В паре IV—XIV (оксиэтилпиперазиновые производные) такого различия в токсичности не существует, соответственно отсутствию различий между препаратами данной пары по фармакологическим эффектам в использованных тестах. Различия между морфолиновыми производными III и XIII больше, чем между диэтильными производными хлорацизин и VII, что соответствует значительно большему различию между препаратами первой пары по тесту фенаминовой стереотипии. Обращает на себя внимание также относительно низкая токсичность морфолиновых производных сравнительно с диэтильными (токсичность III примерно в 2 раза меньше токсичности хлорацизина, а токсичность XIII — в 2 раза меньше токсичности VII), что соответствует литературным данным о меньшей токсичности морфолиновых производных в ряду аминопропионильных производных иминодибензила [10] и аминопропильных производных дибензциклогептадиена [45]. Все упомянутые различия статистически достоверны при  $p < 0,05$ . Следует особо подчеркнуть, что токсичность всех новых препаратов меньше токсичности хлорацизина, широко применяемого в клиниках.

16)  
1,13)  
1,65)  
1,38)  
1,26)  
1,32)  
1,35)  
1,4)

Хроническая токсичность была испытана для препаратов III, IV и VII (табл. 7). Ежедневное внутрибрюшинное введение указанных препаратов в дозе 20 мг/кг в течение 5 недель (за исключением воскресений) молодым белым мышам среднего исходного веса 14 г не повлияло на динамику увеличения их веса, внешний вид и поведение сравнительно с контрольными животными, что свидетельствует об отсутствии серьезных токсических явлений и кумуляции данных препаратов при их продолжительном введении. Следует отметить, что применявшиеся при хроническом введении дозировки препаратов являются весьма высокими, составляя, в переводе на среднего человека, около 1,5 г в день.

ены в  
менты  
ащает  
азвет-

Исследование токсичности усиливает интерес к данным препаратам, обладающим характерной для антидепрессантов и весьма высокой (особенно препарат III) фармакологической активностью при низкой токсичности.



Таблица 7

Понедельная динамика веса молодых мышей (самцов) в контроле и при ежедневном внутрибрюшинном введении препаратов в дозе 20 мг/кг в течение 5 недель (за исключением воскресений)

Препараты	О (исходный вес)	Недели введения				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
Дистилл. вода (контроль)	$14,0 \pm 0,33$	$16,6 \pm 0,62$	$18,3 \pm 0,85$	$21,2 \pm 0,5$	$21,9 \pm 1,07$	$23,4 \pm 1,16$
III	$14,2 \pm 0,33$	$16,8 \pm 0,42$	$19,0 \pm 0,44$	$19,8 \pm 0,49$	$21,0 \pm 0,44$	$21,6 \pm 0,41$
IV	$14,0 \pm 0,26$	$16,9 \pm 0,39$	$18,6 \pm 0,56$	$21,2 \pm 0,49$	$23,0 \pm 0,58$	$23,7 \pm 0,67$
VII	$14,2 \pm 0,33$	$16,9 \pm 0,46$	$19,0 \pm 0,14$	$20,5 \pm 0,17$	$22,8 \pm 0,6$	$23,3 \pm 0,67$

Поскольку основные известные лекарственные вещества исследованы с помощью лекарственных сходных сского «прный и нейно более активностимися. Дпрепаратотине дейсличных прком-то опшении (нболее подгента или (напримермы депресювенильные

Если вских испывсе большническаяэновится вспени с кахтого, чтоновым, воном. Этосвенные дляобнаруживенно отидонов. Позства новыхранее искл



## Обсуждение

Поскольку глубокие функциональные и биохимические основы психических нарушений в настоящее время неизвестны, психофармакология при изыскании новых лекарственных средств определенного типа действия вынуждена идти чисто эмпирическим путем — путем сравнения исследуемых препаратов с известными, эталонными лекарствами в ряде специальных фармакологических тестов и отбора, «просеивания» препаратов, сходных с эталонами. Подобный метод фармакологического «просеивания» препаратов имеет тот существенный и неизбежный недостаток, что, пользуясь им, можно более или менее уверенно предсказать характер активности лишь для препаратов, сходных с уже имеющимися. Данный путь предназначен не для изыскания препаратов, принципиально новых по механизму и картине действия, а для обнаружения в основном аналогичных препаратов, превосходящих уже имеющиеся в каком-то определенном, более или менее частном отношении (например меньшая токсичность), или просто более подходящих для лечения определенного контингента или подгруппы пациентов с данным заболеванием (например: более эффективных при лечении данной формы депрессии или депрессий в определенном возрасте — ювенильных или старческих).

Если в процессе последовательных фармакологических испытаний по ряду тестов препарат обнаруживает все большее сходство с эталоном, и, тем самым, его клиническая эффективность в том же самом «амплуа» становится все более вероятной, — то в той же самой степени с каждым новым тестом уменьшается вероятность того, что данное соединение будет обладать каким-то новым, возможно, весьма полезным в клинике свойством. Это следует из того, что более или менее существенные для клиники новые свойства препарата должны обнаруживаться и в эксперименте на животных, существенно отличая данный препарат от уже известных эталонов. Поэтому, добиваясь слишком детального сходства новых препаратов с эталоном, мы, тем самым, заранее исключаем возможность «высеивания» препаратов



с несколько иными, возможно, ценными для клинических качествами.

Из сказанного ясно, что способ «просеивания» по самой своей природе непригоден для обнаружения препаратов, принципиально отличающихся по картине и механизму действия от уже известных, например, для обнаружения антидепрессантов нового типа. Такой гипотетический принципиально новый антидепрессант мог бы радикально отличаться от уже известных препаратов по имеющемуся набору тестов, но мог бы оказаться более или менее похожим на них. Суть, однако, состоит в том, что имеющиеся тесты не приспособлены для выявления тех именно фармакологических и биохимических эффектов, которые могут быть связаны с каким-то принципиально новым типом антидепрессивного действия. Именно поэтому каждый принципиально новый препарат должен дать, как родоначальник нового типа лекарств, свой «собственный» набор тестов, отражающих существенные его свойства как нового эталонного препарата. Это позволит уже в дальнейшем «высеивать» и другие подобные ему препараты.

Поэтому все сказанное выше не исключает, а подразумевает возможность передачи в клинику для испытания совершенно несходного с известными препаратами при наличии теоретических соображений о его возможной эффективности. При большом несхождении вероятность появления принципиально новых полезных (равно как и вредных) качеств в клинике увеличивается, что подразумевает испытание такого нового препарата на максимально широком контингенте больных, так как в обсуждаемом случае невозможно заранее сколько-нибудь точно установить показания к применению нового препарата.

Для того, чтобы эффективно использовать и развивать дальше уже апробированный способ изыскания новых препаратов по аналогии с известными (метод «просеивания» по заданному шаблону), а с другой стороны, застраховать себя от простого повторения, с несущественными вариациями, уже известных препаратов и от опасности пропустить новые ценные препараты, существенно отличающиеся от известных, существует единственный способ, который можно было бы назвать способом осмысливания тестов. Он заключается в том, что при разработке и внедрении в лабораторную практику новых эффективных тестов для «просеивания» продуктов химического синтеза, как и при проведении самого «просеивания», необходимо выявлять такие узловые препараты, которые, будучи сходными с эталонными по всему набору тестов, отличались бы от них по данному одному или немногим тестам. Эти препараты необходимо испытывать клинически, чтобы выявить действительное значение отрицательного показания одного

(или хар  
означает  
при поло  
непригод  
полнител  
можно, т  
относится  
мысли, те  
статочно  
или к вы  
их влиян

Больш  
фармако  
боте, их  
ниченый  
удобные  
жает та  
механизм  
отдельны

Сказа  
денном в  
препарат  
и усиле  
вить, что  
централь  
числе ве  
вестных  
ренное, с  
лина (II  
ДМИ (I  
тивное д  
и отраж  
отноудь  
обладаю  
действие  
рацизин,  
тическим  
представ  
тельному  
2-й груп  
такое ис  
По сочет



(или характерного сочетания нескольких) из тестов: означает ли отрицательный результат в данном тесте при положительных других испытаниях клиническую непригодность препарата или, наоборот, появление, дополнительно к уже известным, некоторого нового, возможно, терапевтически ценного качества? Сказанное не относится лишь к немногим, рациональным уже по замыслу, тестам, значение которых в настоящее время достаточно ясно — например: к определению токсичности или к выявлению тормозящего действия препаратов по их влиянию на двигательную активность и координацию.

Большое значение имеет, конечно, конкретный набор фармакологических тестов, которыми пользуются в работе, их информативная значимость. Такой набор, ограниченный необходимостью иметь максимально простые, удобные и производительные тесты, неизбежно отражает также приближенное понимание исследователем механизма действия данного типа лекарств, значимость отдельных сторон их действия.

Сказанное может быть отчасти пояснено на приведенном выше материале. Сопоставление эффектов новых препаратов по 2 тестам — антиареколиновому действию и усилению эффектов фенамина — позволило установить, что, во-первых, им присущи различные степени центрального М-холинолитического действия, в том числе весьма сильное, приближающееся к таковому известных холинолитиков (хлорацизин, II, ОП-206), умеренное, близкое к таковому имипрамина и нортриптилина (III, VII, X), и очень слабое, подобное таковому ДМИ (IV, XIII, XIV). Далее, центральное адренопозитивное действие по тесту фенаминовой стереотипии, хотя и отражает отчасти холинолитичность препаратов, но отнюдь не сводится к ней. Среди новых препаратов, обладающих сильным центральным адренопозитивным действием, имеются как сильные М-холинолитики (хлорацизин, II), так и препараты со слабым М-холинолитическим действием (III, VII). Если хлорацизин, как представитель 1-й группы, был подвергнут предварительному клиническому испытанию, то представители 2-й группы, III и VII, клинически еще не испытаны, и такое испытание представляется весьма желательным. По сочетанию слабого М-холинолитического и сильного



адренопозитивного действия эти препараты должны стоять ближе к пропильным производным иминодибензила, имипрамину и ДМИ, чем испытанный до сих пор хлорацизин. Такое заключение подтверждается также результатами исследования двигательной активности, именно отсутствием у III и VII стимулирующего действия в малых дозах, присущего хлорацизину вместе с холинолитиками атропином и метамизилом.

Клиническое испытание таких препаратов, как IV, XIV, также может представить определенный интерес. Они сочетают очень слабую холинолитическую активность, подобную таковой ДМИ, с умеренной адренопозитивностью, очень близкой к таковой амитриптилина, в малых и средних дозах. Значительно большая эффективность амитриптилина по тесту фенаминовой стереотипии в больших дозах порядка 40 мг/кг может преимущественно отражать тормозящее действие на метаболизм фенамина, т. е. по существу скорее потенциально токсическое, чем собственно адренопозитивное действие. Действие IV и XIV на двигательную активность практически аналогично таковому III и VII.

Таким образом, детальное сопоставление новых и эталонных препаратов по 3 тестам (причем влияние на двигательную активность играет преимущественно вспомогательную роль) привело к выводу о желательности клинического испытания представителей по крайней мере 2 групп препаратов: хотя бы одного из пары III и VII и одного из пары IV и XIV.

Введение испытания по новому тесту апоморфиновой гипотермии, иными словами, наложение дополнительного существенного ограничения или, образно выражаясь, нового фильтра в системе просеивания препаратов, существенно изменило ситуацию. Данный тест «отсеял» 3 из упомянутых выше 4 препаратов, испытание которых представлялось желательным, оставив лишь препарат III. Поскольку данный препарат и до этого был «первым кандидатом», испытание его представляется вдвойне желательным. С очень высокой степенью вероятности в данном случае можно предполагать наличие антидепрессивной активности, особенно в случае простых, заторможенных депрессий без возбуждения.

Возникает, однако, другой принципиально важный

вопрос —  
вающего  
морфино  
санты, в  
ными. М  
ма полез  
раты на  
данный  
к имипр  
скольких  
ности, ч  
препара  
висимо о  
стоящий  
ложител  
с препар  
вероятно  
ного эф  
депресса  
деленно  
данного  
ми, не п  
ного дей  
цательн  
требуется  
антидепр  
препара  
нужна  
в еще б  
его пока

Следу  
номически  
клиническ  
напомнит  
исчисляет  
тесты в п  
а для ан  
такой тес  
тенциальн  
ный тест  
бочего вр  
препарат

Из у  
скому н



вопрос — вопрос проверки значения нового ограничивающего фактора. Можно предположить, что тест апоморфиновой гипотермии «отбирает» лишь антидепрессанты, в очень большой степени сходные с уже известными. Может быть, появление некоторого нового и весьма полезного антидепрессивного качества делает препараты настолько несходными с нашими эталонами, что данный «фильтр, изготовленный» для отбора близких к имипрамину препаратов, уже не пропускает этих нескольких препаратов. Можно предположить, в частности, что данный тест «отсеивает» все разветвленные препараты (в том числе, например, тримепримин) независимо от их антидепрессивных качеств (см. также настоящий сборник, стр. 74). Иными словами, если «положительный» результат по данному тесту, как в случае с препаратами III, ОП-206 и I, очень сильно увеличивает вероятность наличия у этих препаратов антидепрессивного эффекта, подобного таковому уже известных антидепрессантов, то «отрицательный» результат пока с определенностью говорит лишь о существенном несхождении данного препарата с уже известными антидепрессантами, не предопределяя отсутствия у него антидепрессивного действия. Для решения вопроса о значении «отрицательного ответа» по тесту апоморфиновой гипотермии требуется, следовательно, прямая клиническая проверка антидепрессивной активности одного или нескольких препаратов с «отрицательным ответом». Такая проверка нужна для конкретных испытываемых препаратов, но в еще большей степени — для самого теста, для оценки его показаний в дальнейших исследованиях.

Следует подчеркнуть чрезвычайную важность и большой экономический «выход» или полезный эффект такой непосредственной клинической проверки значения перспективных тестов. Достаточно напомнить, что если число «просеиваемых» конкретных соединений исчисляется десятками тысяч ежегодно, то эффективные и простые тесты в психофармакологии не превышают, пожалуй, двух десятков, а для антидепрессантов находятся в пределах десятка. Каждый такой тест поэтому «работает» на сотнях новых препаратов — потенциальных лекарств. Поэтому, несомненно, отдельный перспективный тест значительно важнее и заслуживает большей затраты рабочего времени, чем любой отдельный препарат, если только такой препарат не является прототипом нового класса лекарств.

Из упомянутых препаратов, подлежащих клиническому испытанию для проверки их эффективности и для



непосредственной проверки значения теста апоморфин-  
вой гипотермии, в первую очередь следует назвать «ра-  
ветвленный» препарат, обладающий сильным адрен-  
опозитивным и относительно слабым холинолитическим  
действием, т. е. VII. Результаты его испытания, в сво-  
 очередь, позволят полнее оценить целесообразность кли-  
нического испытания одного из препаратов пары IV  
и XIV.

Из менее детально изученных препаратов, находя-  
щихся в процессе дальнейшего исследования, уже сей-  
час можно отметить перспективность соединений I и  
ОП-206 (10- [β - диметиламинопропионил] - 2-хлорфено-  
тиазин), обладающих высокой активностью в тестах  
фенаминовой стереотипии и апоморфиновой гипотермии.

### Заключение

На основании данных об антидепрессивной актив-  
ности хлорацизина были синтезированы и подвергнуты  
направленному фармакологическому исследованию 15 но-  
вых ацильных — β-аминопропионильных и β-аминоизо-  
бутирильных — производных 2-хлорфенотиазина.

Фармакологический анализ соотношения централь-  
ных адренопозитивного (продолгование фенаминовой  
стереотипии у крыс) и М-холинолитического (предупреж-  
дение ареколинового тремора у мышей) эффектов и в  
сочетании с данными по влиянию препаратов на двига-  
тельную активность позволили выделить 2 пары препа-  
ратов, клиническое испытание которых представляется  
наиболее целесообразным.

К первой паре относятся III и VII — препараты с от-  
носительно слабым (слабее, чем у имипрамина) цент-  
ральным холинолитическим и сильным (порядка ими-  
прамина и ДМИ) центральным адренопозитивным дей-  
ствием. В то же время тормозной компонент действия  
(по влиянию на двигательную активность) выражен  
у этих препаратов значительно меньше, чем у амитрип-  
тилина, имипрамина и ДМИ.

Учитывая сравнительно слабое центральное холино-  
литическое действие, сочетающееся с сильным адрено-  
позитивным эффектом, можно предполагать, что указан-  
ные препараты, особенно III, по клиническому эффекту



будут в каком-то отношении ближе к имипрамину и ДМИ, обладающим сходным сочетанием данных эффектов, чем к хлорацизину с его сильным холинолитическим действием. С другой стороны, меньший тормозной компонент действия позволяет ожидать более однозначного тонизирующего и стимулирующего эффекта, чем у имипрамина и ДМИ. Поэтому испытание препаратов III и VII представляется целесообразным в первую очередь на заторможенных депрессивных больных без явлений возбуждения (ажитации). В особенности это относится к препарату III. В то же время, по аналогии с тримепримином, «разветвленным» аналогом имипрамина [46], от «разветвленного» препарата VIII можно ожидать также высокой эффективности при заторможенных депрессиях со страхом. Ко второй паре относятся препараты IV и XIV, обладающие умеренным (порядка амиทริปтилаина) центральным адренопозитивным действием и очень слабым (порядка ДМИ) центральным холинолитическим действием. Тормозной компонент действия этих препаратов примерно таков же, как у препаратов первой пары, III и VII.

Последующее применение теста апоморфиновой гипотермии отделило препарат III от 3 других вышеупомянутых препаратов, показав эффективность III в этом тесте и установив его сходство в этом отношении с другими известными трициклическими антидепрессантами (за исключением тримепримина). Результаты исследования по данному тесту подтвердили желательность первоочередного клинического испытания препарата III («хлорморфацизин»).

С другой стороны, отрицательный результат испытания по тесту апоморфиновой гипотермии большинства других ацильных производных 2-хлорфенотиазина, в том числе всех изобутирильных («разветвленных») аналогов, выдвигает на первый план также клиническое испытание одного из препаратов, представляющихся по другим тестам перспективными, но не проявляющих активности в тесте апоморфиновой гипотермии (следует особо подчеркнуть, что активность по данному тесту тесно коррелирует с активностью по тестам тетрабеназиновой, бензхинамидной (см. — настоящий сборник, стр: 46) и 5-окситриптофановой гипотермий. Из таких препаратов



в первую очередь следует назвать уже упомянуты-  
выше изобутирильный аналог хлорацизина VII («изо-  
бутизин»).

Результат такого испытания позволит полнее оценить  
значение теста апоморфиновой гипотермии (как и дру-  
гих гипотермий) для предсказания антидепрессивной  
активности. Не исключено, что в группе производных  
фенотиазина и иминодибензила с «разветвленными»  
(изобутирильной или изобутильной) боковой цепью от-  
рицательный результат по тесту апоморфиновой гипо-  
термии не связан с отсутствием антидепрессивного  
эффекта в клинике. В пользу такого предположения  
говорит неэффективность по данному тесту также три-  
мепримина — изобутильного аналога имипрамина, зани-  
мающего определенное место в лекарственной терапии  
депрессий. Ответ на данный вопрос может быть дан  
только клинической практикой. Он будет иметь исклю-  
чительно большое значение в работе по изысканию но-  
вых антидепрессантов.

Острая токсичность препаратов (III, VII, IV и XIV)  
значительно меньше токсичности хлорацизина. При  
ежедневном внутрибрюшинном введении первых 3 пре-  
паратов белым мышам в дозе 20 мг/кг в течение 5 не-  
дель не наблюдалось явлений кумуляции и токсических  
эффектов. Данные о низкой токсичности подкрепляют  
сделанный вывод о желательности первоочередного кли-  
нического испытания препаратов III и VII (хлораморфа-  
цизина и изобутизина).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бажин А. А., Нуллер Ю. Л. Ж. невропатол. и психиатр.  
(Москва), 1963, 10, 1546.
2. Бажин А. А., Нуллер Ю. Л. Тр. Ленингр. науч.-исслед.  
психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева, Л., 1966, т. XXXIV, 239.
3. Вихляев Ю. И. Новые данные по фармакологии и клинике  
производных фенотиазинового ряда (Уч. записки Ин-та фарма-  
кологии и химиотерапии, т. I), 1958, 27.
4. Гриценко А. Н., Журавлев С. В. Ж. общей химии,  
1960, 30, 2640.
5. Журавлев С. В., Гриценко А. Н. Ж. общей химии,  
1956, 26, 3385.
6. Зильберман Н. Е., Лапин И. П. Фармакол. и токсикол.,  
1965, 4, 495.



7. Лапин И. П. Ж. Всесоюзного химич. об-ва им. Д. И. Менделеева, 1964, 9, 4, 438.
8. Лапин И. П. Ж. невропатол. и психиатр. (Москва), 1964, 2, 281.
9. Лапин И. П. Тр. Ленингр. науч.-исслед. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева, Л., 1966, т. XXXIV, 63.
10. Лапин И. П. Тр. Ленингр. науч.-исслед. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева, Л., 1966, т. XXXIV, 63.
11. Лернер И. М. Авт. свид-во № 198342 на «Способ получения диалкиламинопропионильных производных 2-хлорфенотиазина». Бюлл. изобрет. № 14, 1967.
12. Хромов-Борисов Н. В., Яновицкая А. М. Ж. общей химии, 1959, 29, 2667.
13. Щелкунов Е. Л. Тез. докл. науч. конф., посвященной фармакологии и клиническому применению транквилизаторов, Л., 1960, 28.
14. Щелкунов Е. Л. Материалы X Всесоюзной конф. фармакологов, Волгоград, 1962, 402.
15. Щелкунов Е. Л. Ж. высш. нервн. деят., 1962, 5, 939.
16. Щелкунов Е. Л. Ж. невропатол. и психиатр. (Москва), 1963, 9, 1415.
17. Щелкунов Е. Л. *Activitas Nervosa Super.* 1963, 5, 1, 4.
18. Щелкунов Е. Л. Ж. высш. нервн. деят., 1963, 4, 740.
19. Щелкунов Е. Л. Фармакол. и токсикол., 1964, 5, 628.
20. Щелкунов Е. Л. Тр. Ленингр. научн.-исслед. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева, Л., 1966, т. XXXIV, 51.
21. Щелкунов Е. Л. Тр. Ленингр. научн.-исслед. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева, Л., 1966, т. XXXIV, 81.
22. Щелкунов Е. Л. Тр. Ленингр. науч.-исслед. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева, Л., 1966, т. XXXIV, 115.
23. Axelrod J., Whitby L. G., Herting G. *Science*, 1961, 133, 383.
24. Biel J. H., Nuhfer P. A., Hoya W. K., et al., *Ann. N. Y. Ac., Sci.* 1962, 96, 251.
25. Carlsson A. *Pharmacol. Rev.*, 1966, 18, 1, part 1, 541.
26. Carlsson A., Waldeck B., *J. Pharm. Pharmacol.*, 1965, 17, 243.
27. Fog R. L., Randrup A., Pakkenberg H. *Psychopharmacologia*, 1967, 11, 179.
28. Glowinski J., Baldessarini R. J. *Pharmacol. Rev.*, 1966, 18, 4, 1201.
29. Haydu G. G., Brintzer W., Mc Knight J., Whittier J. R. *Dis. Nerv. Syst.*, 1961, 22, 90.
30. Herz A. *Neuro-Psychopharmacology* (ed. by D. Bente and P. B. Bradley), 1965, 4, 402.
31. Iversen L. L. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1965, 17, 62.
32. Kopin I. J. *Pharmacol. Rev.*, 1964, 16, 26, 179.
33. Lapin I. P. In book *Antidepressant drugs* (Proc. of the first intern. symposium in Milan, April 1966), 1967, 266.
34. Loew D., Taeschler M. *Neuro-Psychopharmacology*, (ed. by D. Bente and P. B. Bradley), 1965, 4, 404.



35. Parkes M. W. Progress in medicinal chemistry, (ed. by G. P. Ellis and G. B. West), 1961, 1, 72.
36. Pletscher A. Neuro-Psychopharmacology (ed. by D. Benveniste and P. B. Bradley), 1965, 4, 16.
37. Randrup A., Munkvad I. Psychopharmacologia, 1965, 1, 416.
38. Randrup A., Scheel-Krüger J. J. Pharm. Pharmacol., 1966, 18, 752.
39. Scheel-Krüger J., Randrup A. Life Sci., 1967, 6, 1389.
40. Scheikunov E. L. Aktivitas Nerv. Superior, 1967, 9, 2, 207.
41. Sigg E. B., Gyermek L., Hill R. T. Psychopharmacologia, 1965, 7, 144.
42. Stach K., Pödlinger W. Forstschr. Arzneimittel-Forsch., 1965, 9, 130.
43. Stein L. In: The first Hahnemann symp. on psychosom. medicine, 1962, 297.
44. Stempel G. Et al., J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 2299.
45. Stewart J., Charest M. P., Herr F. J. Med. Chem., 1963, 6, 338.
46. Suchanek-Frölich N. Wien. med. Wochenschr., 1967, 117, 22, 561.
47. Theobald W., Buch O., Kunz H. A. Arzneimittel - Forsch., 1965, 15, 117.
48. Valzelli L., Consolo S., Morpurgo C. In book: Antidepressant drugs (Proc. of the first intern. symp. in Milan, April 1966), 1967, 61.
49. Vernier V. G. Dis. Nerv. Syst., 1961, 22, 5, 1.
50. Villalonga F., Fgied E., Izquierdo J. A., Arch. intern. Pharmacodyn., 1961, 130, 260.
51. Votava Z., Benesová O., Bohdanecky Z. Prod. probl. pharmac., 1965, 20, 3, 121.

## SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL STUDIES OF SOME ACYLIC DERIVATIVES OF 2-CHLORPHENOTHIAZINE AS POTENTIAL ANTIDEPRESSANTS

*E. L. Schelkunov and I. M. Lerner*

The procedures of synthesis and the data of comparative pharmacological investigation of 15 new acyclic derivatives of 2-chlorphenothiazine and typical antidepressants and cholinolytics are reported. These derivatives are close to antidepressant chloracizine. As tests for potential antidepressants the following effects were used on mice and rats: synergism with amphetamine, antagonism to hypothermia produced by tetrabenazine, benzquinamide and apomorphine, inhibition of locomotion. Acute and chronic toxicity were also studied. The results received show

that some  
cally into  
are most  
of these  
tive action  
racizine),  
on (weak  
all kind  
this comp  
Another  
antidepress  
but has a  
actions. T  
pharmaco  
tool in stu



that some new compounds can be included pharmacologically into antidepressant class. Some compounds, which are most perspective, were screened for clinical trial. One of these compounds possesses strong central adrenergic action (similar to that of imipramine, DMI and chlorazepate), but relatively weak central anticholinergic action (weaker than that of imipramine), and antagonizes all kind of hypothermia mentioned. Inhibitory effect of this compound is weaker than in typical antidepressants. Another derivative (branched one) differs from typical antidepressants by the lack of antihypothermic effects, but has a strong adrenergic and weak anticholinergic actions. Thus this compound presents «dissociation» of pharmacologic properties and it is, therefore, an interesting tool in studying the «predictive value» of screening tests.

---



## О ЗНАЧЕНИИ СТРОЕНИЯ БОКОВОЙ ЦЕПИ АМИНОПРОПИОНИЛЬНЫХ\* ПРОИЗВОДНЫХ ИМИНОДИБЕНЗИЛА И ХЛОРФЕНОТИАЗИНА ДЛЯ ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

*И. П. Лапин и Е. Л. Щелкунов*

Отдел психофармакологии (руководитель — *И. П. Лапин*) Ленинградского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева.

В литературе, посвященной проблеме связи между химическим строением препаратов и их психофармакологическим действием, неоднократно отмечалась роль строения боковой цепи трициклических нейрорептиков [7, 13, 15] и антидепрессантов [2, 8, 9, 10, 14]. Среди различных изменений боковой цепи разветвления ее приводят к значительным качественным сдвигам в активности. Хорошо известны особенности клинического действия таких распространенных препаратов, как левомепромазин (нозинан) и алимемазин (терален) — разветвленные производные соответственно мопазина и промазина (табл. 1).

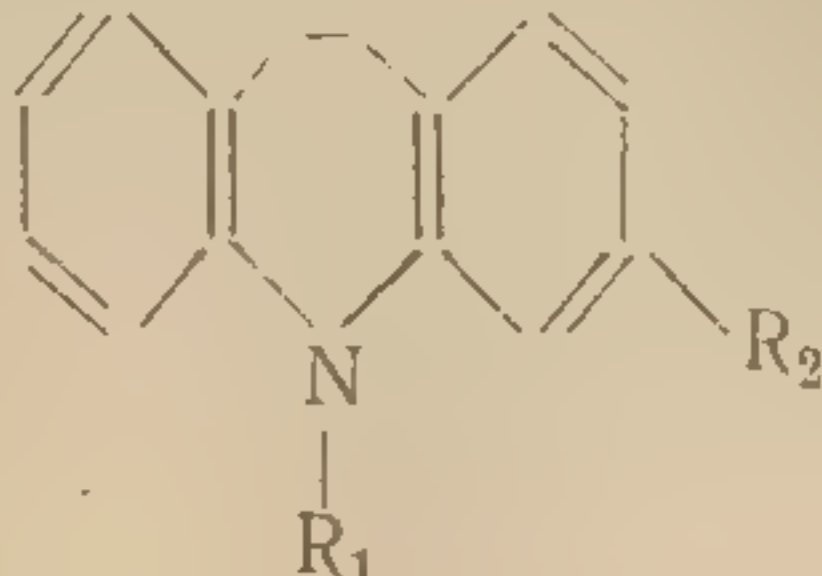
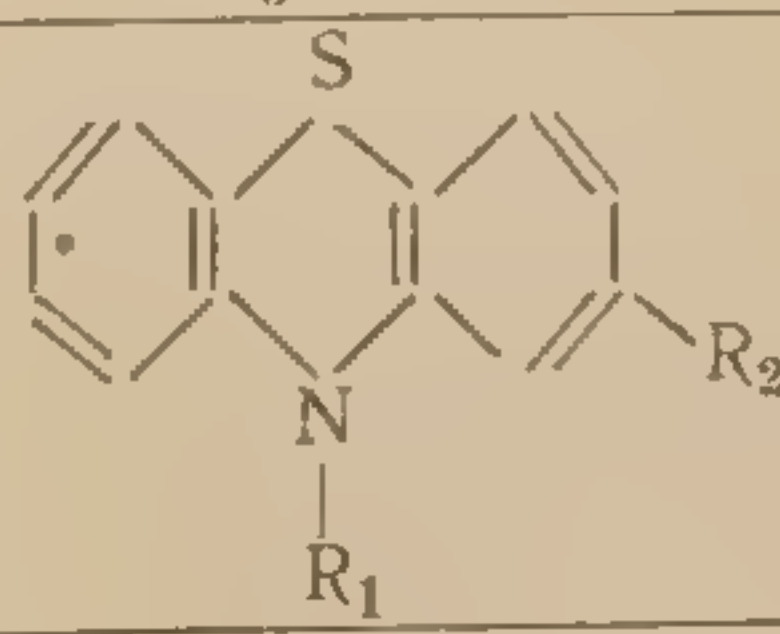
Среди антидепрессантов группы трициклических соединений также известны различия терапевтических эффектов между, например, имипрамином и его разветвленным аналогом тримеприном (сюрмонтилом — табл. 1). Среди производных фенотиазина разветвление

\* В работе исследованы не только аминпропионильные, но и аминизобутирильные препараты, но последние рассматриваются как производные первых («разветвленные» производные).



Таблица 1

## Химическое строение исследованных препаратов

№ пары	Название или шифр	Химическая формула	
	Производные иминоди- бензила		
		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
1.	Имипрамин (тоф- ранил) Тримепримин (сюрмонтил)	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —N—(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —CH—CH <sub>2</sub> —N—(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H H
2.	ИПК-16 ИПК-41	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{array}$ $\text{O}=\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}-(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	H H
3.	ИПК-17 ИПК-40	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-(\text{CH}_3)_2 \end{array}$ $\text{O}=\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}-(\text{CH}_3)_2$	H H
4.	ИПК-23 ИПК-38	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \end{array} \text{—} \text{C}_6\text{H}_4\text{—O}$ $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{O}=\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N} \end{array} \text{—} \text{C}_6\text{H}_4\text{—O}$	H H
	Производные фенотиазина		
		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
5.	Промазин (про- пазин) Алимемазин (те- рален)	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —N—(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —CH—CH <sub>2</sub> —N—(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>   CH <sub>3</sub>	H H



№ пары	Название или шифр	Химическая формула	
		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
6.	Мопазин	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-(\text{CH}_3)_2$	$\text{OCH}_3$
	Левомепромазин (нозинан)	$\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N}-(\text{CH}_3)_2$	$\text{OCH}_3$
7.	Хлорацизин	$\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$\text{Cl}$
	VII	$\text{O}=\text{C}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N}-(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$\text{Cl}$
8.	III	$\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \square \end{array} \text{O}$	$\text{Cl}$
	XIII	$\text{O}=\text{C}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \square \end{array} \text{O}$	$\text{Cl}$
9.	II	$\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \square \end{array}$	$\text{Cl}$
	X	$\text{O}=\text{C}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \square \end{array}$	$\text{Cl}$
	ОП-206	$\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{Cl}$
	I	$\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \rangle \text{N}-\text{CH}_3$ $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \rangle$	$\text{Cl}$



боковой цепочки сопровождается усилением седативного и ослаблением нейролептического действия. Седативное (транквилизирующее) действие становится не просто сильнее, но и приобретает качественную специфику, придающую препарату характерный спектр действия. Так, левомепромазин не только сильнее по транквилизирующему действию мопазина и даже аминазина, но и эффективен при снятии острого психотического возбуждения и в случаях тревожных депрессий, когда аминазин малоактивен [1]. Аналогичные отличия существуют и в паре промазин-терален. Среди антидепрессантов — производных иминодибензила — отмечается сходная закономерность: так, тримепримин сильнее имипрамина по транквилизирующему действию, но слабее по тимолептическому.

В отношении фармакологического действия некоторых из приведенных в табл. 1 препаратов имеются литературные сравнительные данные. Ранее сообщалось, например, что седативные эффекты левомепромазина сильнее, чем у мопазина или аминазина [13]. Центральное адренонегативное действие левомепромазина слабее, чем у аминазина. Описан также ряд различий, обнаруженных при сравнительном испытании имипрамина и тримепримина [2, 8, 10, 11]. Сравнительная оценка аминопропионильных и аминоиобутирильных производных иминодибензила и хлорфенотиазина (пары № 1—4, 7—9) ранее не производилась.

В нашем отделе исследованы [3, 4] фармакологические эффекты некоторых аминопропионильных производных иминодибензила [ИПК-16, 17, 18, 23, 33—табл. 1] в сравнении с аминопропиальными (имипрамином и деметилимипрамином, ДМИ). Чтобы продолжить исследования фармакологии хлорацизина [10- ( $\beta$ -диэтиламино-пропионил)-2-хлорфенотиазин] (см. сводки 5,6), предложенного одним из нас (Е. Щ.) в психиатрическую практику в качестве антидепрессанта, и близких ему по структуре и действию аминопропионильных производных иминодибензила, нами были испытаны специально синтезированные соединения (табл. 1). Аминопропионильные производные иминодибензила синтезированы В. Н. Багал и И. Я. Квитко на кафедре технологии красителей (зав. проф. Б. А. Порай-Кошиц) Технологического инсти-



тута им. Ленсовета, аминпропионильные производные хлорфенотиазина — И. М. Лернером в лаборатории химического синтеза (зав. проф. Ф. Ю. Рачинский) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. Основное внимание было обращено на сравнение пропионильных с соответствующими изобутирильными («разветвленными») производными (табл. 1). В качестве эталонных изобутирильных («разветвленных») препаратов избраны из производных фенотиазина (нейролептиков) алимемазин (терален) и левомепромазин (нозинан, тизерцин), из производных иминодибензила — тримепримин (сюрмонтил).

Так как в литературе не удалось найти сообщений о сравнительной оценке 3 пар из приведенных в табл. 1 известных психотропных лекарств в *одинаковых условиях методики*, то есть на одном объекте, в одних и тех же опытах, одними и теми же экспериментаторами, было решено испытать эти лекарства (промазин и алимемазин, мопазин и левомепромазин, имипрамин и тримепримин) вместе с новыми препаратами. К сожалению, мопазин исследован не был, так как его не удалось достать.

Исследование, результаты которого сообщаются в настоящей статье, проводилось таким образом, что сначала были синтезированы и фармакологически испытаны в сравнении с 5 названными выше психотропными препаратами аминпропионильные (пропионильные и изобутирильные) производные иминодибензила: ИПК-16 и 41, ИПК-17 и 40, ИПК-23 и 38. Материалы этого испытания составляют первую часть статьи. Затем были синтезированы сходные производные хлорфенотиазина (III—XIII, II—X, IV—XIV, VII). Они были испытаны не только в сравнении с эталонными антидепрессантами и между собой, но и в сравнении с ранее исследованными производными иминодибензила. В связи с этим последние препараты были испытаны повторно, но уже в других тестах, а именно в тех, где параллельно с ними оценивались производные хлорфенотиазина. Материалы сравнения последних препаратов между собой и с производными иминодибензила составляют вторую часть статьи.



Сравнение разных тестов по их чувствительности к действию одних и тех же препаратов не входило в задачу настоящего исследования. Однако в ходе работы было замечено, что некоторые, даже близкие по содержанию, тесты (например гипотермия, вызванная резерпином или резерпиноподобными препаратами тетрабеназином и бензхинамидом) дают неодинаковые результаты при оценке одних и тех же препаратов (например: ИПК-16 и ИПК-41). Некоторые тесты (усиление препаратами стимулирующего действия фенамина на вставания у мышей), впервые опробованные в данной работе, оказались неудобными. Более подробная оценка тестов дана ниже.

В выборе тестов руководствовались необходимостью сравнения тех фармакологических эффектов, которые, как было ранее установлено в нашем отделе (и что согласуется с литературными данными), характерны для антидепрессантов группы имидамина. Совокупность таких эффектов в определенном их соотношении и определяет, вероятно, антидепрессивную активность в клинике. Исследованы в широком смысле слова противорезерпиновый (уменьшение гипотермии, вызванной резерпином и его быстродействующими производными: тетрабеназином, Ро 4-1284 и бензхинамидом), который есть у всех антидепрессантов, центральный адreno-позитивный и адрено-негативный (соответственно синергизм и антагонизм с фенамином), центральный М-холинолитический (антагонизм с ареколином) и транквилизирующие эффекты.

В качестве основного объекта исследования выбраны мыши, как вид лабораторных животных, лучше других отвечающий требованиям сравнительной фармакологической оценки серии препаратов: возможность использовать в одном опыте значительное количество животных, позволяющее проводить достоверное сравнение; благодаря малому весу тела максимально экономится расход дефицитных препаратов, особенно новых.

Работа выполнена на 4000 беспородных мышей обоего пола, на 70 мышах-самцах бурого цвета линии C<sub>57</sub>Br, на 50 мышах-самцах альбиносах линии BALB и на 300 беспородных крысах обоего пола.



# I. Фармакологическая активность аминопропионильных производных иминодибензила в сравнении с аминопропионильными производными иминодибензила и фенотиазина

Исследованные препараты представлены в табл. 1 (пары 1—6). При выборе доз этих препаратов ориентиром служила специфика каждого из примененных тестов. В тесте антагонизма с резерпином, например, надо было избегать больших доз препаратов, обладающих сильным транквилизирующим эффектом (независимо от того, к какому классу веществ относится препарат), так как хорошо известно, что этот эффект мешает обнаружению противорезерпинового действия. При оценке влияния препаратов на вертикальный компонент (вставания) ориентировочной двигательной реакции мышей и крыс использовали те дозы (0,05 и 0,1 мМ/кг), которые позволяют дифференцировать антидепрессанты, не влияющие на вставания или угнетающие их, от холинолитиков, активирующих их [12]. В большинстве тестов сравнивали дозы производных иминодибензила, равные 0,025, 0,05, 0,1 и 0,2 мМ/кг и производных фенотиазина, равные 0,005, 0,01 и 0,02 мМ/кг. Токсичность препаратов в парах примерно одинаковая, поэтому при сравнении эквимоллярных доз оценивались дозы и равнотоксичные.

1. Антагонизм с резерпином. Исследован в 10 опытах на 350 нелинейных мышах-самках по принятой в лаборатории методике — параллельно на 5—7 группах мышей (каждая из которых по 6—7 животных); оцениваются следующие симптомы действия резерпина: птоз, гипотермия, торможение локомоции, типичная поза («горбатая спина») и диарея. Первые два симптома наиболее постоянны и точно учитываемы количественно. По ним и производилось сравнение препаратов. Препараты вводили внутривентрально за 15 мин до внутривентрального введения резерпина (1 или 2 мг/кг). Симптомы действия резерпина оценивали через 1, 2 и 3 ч после его введения. Для сравнения противорезерпиновой активности препаратов выбран 3-часовой интервал, как наиболее показательный. Результаты представлены в табл. 2.

Среди производных иминодибензила (пары № 1—4),



Антагонизм препаратов с резерпином

Таблица 2

Препараты (за 15 мин до резерпина внутривенно)	Д о з а		Эффекты резерпина (внутрибрюшинно через 3 ч после его введения)	
	мг/кг	мМ/кг	птоз баллы	гипотермия —Δt°C
Дистил. вода	—		4,0	4,45
Имипрамин	14	0,05	0,6***	2,08**
	28	0,1	3,3	2,65*
Тримепримин	15	0,05	3,1*	3,20
	30	0,1	4,0	5,43
Дистил. вода	—		3,83	4,63
ИПК-16	32	0,1	4,0	3,53
ИПК-41	32	0,1	2,5*	2,1**
ИПК-17	30	0,1	3,3	2,38*
ИПК-40	30	0,1	3,83	2,77*
Левомепромазин	2	0,005	4,0	7,5*
	4	0,01	3,83	12,06***
Дистил. вода	—		3,57	3,6
ИПК-16	16	0,05	3,1	2,1*
ИПК-41	16	0,05	3,1	1,2**
ИПК-17	15	0,05	3,3	3,42
ИПК-40	15	0,05	3,7	3,62
Дистил. вода	—		3,3	3,5
Промазин	4	0,015	2,8	5,4
	8	0,03	3,1	11,5***
Алимемазин	4	0,015	2,8	3,23
	8	0,03	3,1	6,81**
Дистил. вода	—		3,67	7,6
Имипрамин	28	0,1	1,5**	1,8***
ИПК-23	34	0,1	4,0	6,6
	68	0,2	3,67	6,65
ИПК-38	35	0,1	3,87	5,66
	70	0,2	4,0	7,16

В опытах 1, 3 и 4 резерпин в дозе 1 мг/кг, в опытах 2 и 5 — 2 мг/кг. Влияние препаратов на температуру тела (контроль) см. в табл. 7.

\*  $p < 0,05$ .

\*\*  $p < 0,01$ .

\*\*\*  $p < 0,001$ .



испытанных в дозе 0,05 и 0,1 мМ/кг, имипрамин намного сильнее тримепримина, ИПК-41 активнее ИПК-17 и ИПК-40 равноэффективны, а ИПК-23 и ИПК-38 не обладают противорезерпиновым действием. Производные фенотиазина в дозах 0,005 и 0,01 мМ/кг не обладают противорезерпиновым действием. Доза 0,01 мМ/кг резко усиливала резерпиновую депрессию.

Обращают на себя внимание 2 факта: 1) у большей дозы имипрамина антагонизм с резерпином был выражен меньше, чем у меньшей, что объясняется тем, что транквилизирующее действие имипрамина препятствует проявлению его противорезерпинового эффекта (такое же явление мы наблюдали ранее при сравнении средних — 7—10 мг/кг и больших — 15—25 мг/кг доз амитриптилина); 2) ИПК-41 в обеих примененных дозах достоверно сильнее ИПК-16 — единственный известный нам пример, когда разветвленный препарат обладает большей активностью по эффекту, характерному для основного (в данном случае — антидепрессивного) действия его класса соединений. Более сильное противорезерпиновое действие у ИПК-41 по сравнению с ИПК-16 заслуживает тем большего внимания, что по эффектам, которые могут определять антагонизм с резерпином, — по адренопозитивному (синергизм с фенамином) и по холинолитическому (антагонизм с ареколином) ИПК-41 не сильнее, а слабее ИПК-16 (табл. 3, 4, 10, 11). Сделанное сопоставление может говорить об избирательной противорезерпиновой активности ИПК-41. Следует напомнить, что именно противорезерпиновый эффект наиболее характерен для антидепрессантов. Поэтому не исключено, что ИПК-41 обладает потенциальными антидепрессивными качествами. Это предположение требует дополнительных экспериментальных подкреплений, тем более, что в тесте бензхинамидной гипотермии ИПК-41 неактивен.

Неактивность в этом тесте морфолинового производного — ИПК-23 была ранее предметом специального рассмотрения [4].

**2. Синергизм и антагонизм с фенамином** (адренопозитивный и адренонегативный эффекты). Ранее для оценки синергизма или антагонизма с фенамином мы



использовали при испытании антидепрессантов, наряду с тестом «фенаминовой стереотипии» (см. эту статью), тест «групповой токсичности фенамина» [3]. В настоящей работе предпринята попытка оценить приемлемость оценки антидепрессантов по другому тесту — по стимуляции фенамином вертикального компонента ориентировочной реакции (вставаний). Изолированные мыши помещались в коробки из оргстекла площадью  $10 \times 5$  см, и количество вставаний за 3 мин подсчитывалось экспериментатором. Одновременно велось наблюдение за 3 или 4 мышами. Наиболее стабильные и воспроизводимые результаты получаются на линейных бурых мышах (C<sub>57</sub>Br), на которых и выполнена данная серия опытов. Для сравнения использованы также альбиносы линии BALB (всего 75 бурых и 40 альбиносов). Выполнено 9 опытов. Повторно мыши брались в опыт не чаще, чем через 5 дней.

Установлено (табл. 3), что в контроле (инъекция дистиллированной воды) при помещении мышей второй раз в коробки через 1 ч после первой (исходной) экспозиции происходит значительное угасание ориентировочной реакции, проявляющееся уменьшением числа вставаний. Фенамин (10 мг/кг, подкожно, внутрибрюшинно) не только снимает это угасание, но и в большинстве опытов достоверно увеличивает количество вставаний через 30 и 60 мин после его введения. Все производные иминодибензила (пары № 1—4), за исключением ИПК-38, увеличивали стимулирующий эффект фенамина.

В паре имипрамин — тримепримин получены различные результаты при изменении доз. В дозе 7 мг/кг (для имипрамина) и 7,5 мг/кг (для тримепримина) разветвленный препарат — тримепримин в большей степени усиливает действие фенамина, чем имипрамин. В дозе 0,05 мМ/кг имипрамин сильнее, а в дозе 0,1 мМ/кг имипрамин усиливает, а тримепримин уже полностью снимает стимулирующий эффект фенамина. Известно, что в более высоких дозах (при «групповой токсичности фенамина» 50—60 мг/кг) имипрамин также противодействует эффектам фенамина. У тримепримина это аминазиноподобное действие сильнее, поэтому оно проявляется при меньших дозах.

ИПК-41 достоверно слабее ИПК-16 по синергизму



Таблица

Синергизм и антагонизм с фенамином (по влиянию на активацию вертикального компонента ориентировочной реакции)

Препараты одновременно (I и II) в мг/кг		Изменение среднего коли- чества встава- ний (за 3 мин) через 1 ч после введения фена- мина	р раз- ности с фена- мином
I — внутрибрю- шинно	II — подкожно		
Дистил. вода	Дистил. вода	$-5,3 \pm 2,5$	
"	Фенамин 10	$+6,3 \pm 4,1^*$	
Промазин 4	"	$-2,6 \pm 2,6$	нд
Алимемазин 4	"	$+7,6 \pm 2,9^*$	нд
Дистил. вода	Дистил. вода	$-5,5 \pm 2,0$	
"	Фенамин 10	$+11,0 \pm 2,3^{***}$	
Имипрамин 7	"	$+11,6 \pm 3,4^{**}$	
" 14	"	$+15,5 \pm 1,1^{***}$	нд
Тримепримин 7,5	"	$+21,2 \pm 4,4^{***}$	нд
" 15	"	$+8,6 \pm 4,2$	нд
Дистил. вода	Дистил. вода	$-1,2 \pm 2,1$	
"	Фенамин 10	$+4,4 \pm 3,0$	
Имипрамин 28	"	$+9,6 \pm 3,9^{**}$	нд
Тримепримин 30	"	$-4,4 \pm 1,5$	нд
ИПК-16 32	"	$+14,0 \pm 0,1^{***}$	0,01
ИПК-41 32	"	$+6,4 \pm 1,2^*$	нд
ИПК-17 30	"	$+14,8 \pm 2,1^*$	0,05
ИПК-40 30	"	$+10,8 \pm 3,0^*$	нд
Дистил. вода	Дистил. вода	$-3,5 \pm 0,04$	
"	Фенамин 10	$+5,8 \pm 4,1$	
ИПК-23 34	"	$+10,8 \pm 3,4^{**}$	нд
" 68	"	$+6,5 \pm 3,0$	нд
ИПК-38 35	"	$+4,5 \pm 2,5$	нд
" 70	"	$+10,1 \pm 7,2$	нд

В каждой группе по 6 мышей-самцов линии С<sub>57</sub> Вг.

р — разности с контролем (дистил. вода).

\*  $p < 0,05$

\*\*  $p < 0,01$ .

\*\*\*  $p < 0,001$ .

нд — недостоверно.



с фенамином. ИПК-40 несколько слабее ИПК-17. Если более слабый синергизм с фенамином у тримепримина по сравнению с имипрамином может быть объяснен тем, что аминазиноподобное действие тримепримина сильнее и оно противодействует синергизму, то для пар № 2 и 3 это объяснение неприемлемо, так как ацильные производные иминодибензила этих пар в испытанных дозах не обладают аминазиноподобным эффектом [3]. ИПК-23 и ИПК-38 в дозе 17 мг/кг не влияли на эффект фенамина (в табл. 3 не представлено). В дозе 34 мг/кг ИПК-23 несколько усиливал эффект фенамина (табл. 3), в чем проявилось его слабое адренопозитивное действие, как и в тесте групповой токсичности фенамина [4]. Производные фенотиазина — промазин и алимемазин — обладали антагонизмом с фенамином, значительно более выраженным у промазина (в табл. 3 алимемазин в дозе 4 мг/кг не изменял эффекта фенамина).

Что касается применимости данного теста, то, как показывает табл. 3, фенамин в контроле из-за большого разброса данных в группах не во всех из приведенных в табл. 3 4-х опытов достоверно увеличивал количество вставаний. В 3-м и 4-м опытах синергизм имипрамина и ИПК с фенамином проявился тем, что они превращали недостоверное отличие в достоверное (фенаминовой группы от группы, где вводили дистиллированную воду). Различия между отдельными препаратами в силе синергизма с фенамином выявляются в том, что степень достоверности отличия групп, где вводили препараты + фенамин от контрольной группы (дистиллированная вода), неодинаковая. Так, в 3-м опыте на фоне ИПК-16 фенамин достоверно учащает вставания —  $p < 0,001$ , а на фоне ИПК-41 —  $p < 0,05$ ; на фоне ИПК-17  $p < 0,01$ , а на фоне ИПК-40  $p < 0,05$ . Поэтому, хотя достоверность разницы и зависит, как хорошо известно, не только от величин средних, но и величин стандартных ошибок (разброса), из приведенных примеров видно, что синергизм с фенамином у ИПК-16 больше, чем у ИПК-41, а у ИПК-17 больше, чем у ИПК-40. Эти выводы согласуются с данными, полученными при оценке синергизма с фенамином в тесте фенаминовой стереотипии (табл. 10).

Если же стимулирующий эффект самого фенамина в контроле достаточно силен (как, например, во 2-м



опыте в табл. 3), то потенцирующий эффект антидепрессантов выявляется плохо. К недостаткам теста усиления препаратами стимулирующего эффекта фенамина и ориентировочные вставания относятся также сравнительно большой разброс данных, особенно в группе «фенамин» (опыты 1-й, 3-й и 4-й в табл. 3). Увеличение количества мышей в некоторых опытах до 10 в каждой группе не уменьшало существенно величины разброса. Возможно, для получения более однородных данных необходим предварительный подбор индивидуальных доз фенамина, примерно одинаково учащающих вставания у всех мышей (индивидуальный подбор доз фенамина осуществляется, к примеру, при работе с тестом фенаминовой стереотипии). Еще одним недостатком является то, что, как неоднократно наблюдалось в наших опытах, при наиболее резком усилении действия фенамина учащение вставаний сменяется стереотипией, а потому и полным прекращением вставаний.

Сравнение с другими тестами оценки синергизма с фенамином показывает, что наличие значительно более четких и проверенных опытом тестов фенаминовой стереотипии на крысах, возбуждения локомоции и групповой токсичности на мышах делают использование теста активации вставаний в том виде, в каком он применялся, излишним. Для оценки же антагонизма с фенамином тест вставаний вполне пригоден. Как мы наблюдали в экспериментах, не описываемых в данной статье, нейролептики с хорошо известным центральным адренолитическим действием (аминазин, стелазин, галоанизон и др.) полностью предупреждали стимулирующий вставания эффект фенамина.

**3. Антагонизм с ареколином** (холинолитический эффект). Выполнено 5 опытов на 170 беспородных мышамсамках. Ареколин вводили в дозах 25 или 30 мг/кг подкожно или внутрибрюшинно. Эффект ареколина оценивали по количеству мышей с тремором и по продолжительности тремора (табл. 4). Препараты испытывали в дозах, ранее примененных в опытах по антагонизму с резерпином и синергизму с фенамином.

По антагонизму с ареколином имипрамин несколько сильнее тримепримина (в дозах 0,05 и 0,1 мМ/кг или 14 и 28, 15 и 30 мг/кг соответственно). ИПК-17 сильнее

Пр  
внутр  
за 30 м  
к

Дистил.  
Атропи  
ИПК-  
ИПК-

Дистил.  
ИПК-  
ИПК-

Дистил.  
Имипрам  
Тримепр  
ИПК-2  
ИПК-3

Дистил.  
Имипрам  
"   
Тримепри  
"

Дистил. в  
Промазин  
"   
Алимемаз  
"

\* р <  
\*\* р <  
\*\*\* р <



Таблица 4

## Антагонизм препаратов с ареколином

Препараты внутрибрюшинно за 30 мин до аре- колина	Доза в мк/кг	Общее число мышей	Число мышей с тремо- ром	Продолжитель- ность тремора в мин
------------------------------------------------------------	-----------------	-------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------------

## Ареколин 30 мг/кг, внутрибрюшинно

Дистил. вода	—	8	8	$8,4 \pm 0,73$
Атропин	5	8	0	0
ИПК-16	16	10	7	$3,6 \pm 0,9^{**}$
ИПК-41	17	10	8	$3,86 \pm 0,34^{***}$
Дистил. вода	—	10	10	$8,7 \pm 3,4$
ИПК-17	15	10	10	$4,4 \pm 0,4^{***}$
ИПК-40	15	10	10	$7,1 \pm 0,6$
Дистил. вода	—	10	10	$7,5 \pm 0,6$
Имипрамин	28	9	9	$5,0 \pm 0,3^{**}$
Тримепримин	30	10	10	$4,8 \pm 0,4^{**}$
ИПК-23	17	10	10	$8,6 \pm 0,9$
ИПК-38	18	9	9	$7,3 \pm 0,5$

## Ареколин 25 мг/кг, подкожно

Дистил. вода	—	7	7	$29,0 \pm 2,0$
Имипрамин	14	7	7	$20,0 \pm 1,8^{**}$
"	28	7	6	$19,0 \pm 1,1^{**}$
Тримепримин	15	7	7	$25,0 \pm 0,9$
"	30	7	7	$21,0 \pm 1,1^{**}$
Дистил. вода	—	7	7	$29,0 \pm 2,7$
Промазин	4	7	6	$18,0 \pm 3,5^*$
"	8	7	4	$16,0 \pm 6,6$
Алимемазин	4	7	6	$26,5 \pm 2,3$
"	8	7	7	$24,0 \pm 2,9$

\*  $p < 0,05$ \*\*  $p < 0,01$ .\*\*\*  $p < 0,001$ .



ИПК-40. ИПК-16 и ИПК-41 равноактивны. ИПК-38 в дозе 0,05 мМ/кг (большая доза в данной серии опытов не испытана) неэффективны. Антагонизм с ареколином обладал промазин (4 и 8 мг/кг) и не обладал вовсе — алимемазин. Используемый в качестве эталона холинолитического эффекта атропин в дозе 5 мг/кг полностью устранял ареколиновый тремор у всех мышей, в то время как наиболее сильные из испытанных препаратов — ИПК-16, 17 и 41 лишь укорачивали его продолжительность.

4. **Транквилизирующие эффекты.** Оценивались по результатам 3 тестов: 1) торможение вертикального компонента ориентировочной реакции (вставаний), 2) удержание на вращающемся валу и 3) гипотермия. Последний эффект у мышей особенно четко коррелирует с общим угнетением поведения, поэтому может быть использован именно у этого вида как один из показателей транквилизации.

Всего выполнено 16 опытов на мышах — 75 бурых линии С<sub>57</sub>Вг, 40 альбиносах линии BALB (удержание на валу и торможение вставаний), 130 нелинейных (гипотермия), а также 2 опыта на 65 крысах.

В 3 тестах получены сходные результаты (табл. 5—8). В паре фенотиазиновых производных промазин проявляет более сильное угнетающее действие по сравнению со своим разветвленным аналогом алимемазином. В паре же производных иминодибензила наблюдалось противоположное: разветвленный аналог тримепримин значительно сильнее имипрамина.

Пропионильные производные иминодибензила, как ранее было установлено [3], практически не обладают отчетливым транквилизирующим действием, вследствие чего сравнение препаратов внутри пар № 2, 3 и 4 провести не удастся. Для достижения угнетающего действия пришлось бы брать эти препараты в дозах, близких к токсичным. Обращено внимание на то (табл. 5), что ИПК-17 выделяется среди всех других испытанных препаратов тем, что уменьшает угасание ориентировочной реакции вставания мышей.

В одном из предыдущих исследований при оценке влияния этих препаратов на ориентировочную локо-



Таблица 5

Влияние препаратов на вертикальный компонент ориентировочной двигательной реакции мышей

Препарат (внутрибрюшинно)	Доза в мг/кг	Среднее количество вставаний (за 3 мин) через 1 ч после введения препаратов
Дистил. вода	—	4,2 ± 0,4
ИПК-16	16	8,5 ± 1,1**
ИПК-41	16	5,5 ± 1,2
ИПК-17	15	12,5 ± 2,1**
ИПК-40	15	8,3 ± 1,3*
Дистил. вода	—	11,8 ± 3,2
Имипрамин	28	5,0 ± 4,0
Тримепримин	30	2,1 ± 1,4***
ИПК-16	32	4,5 ± 2,4*
ИПК-41	32	6,6 ± 1,8
ИПК-17	30	8,6 ± 3,3
ИПК-40	30	6,3 ± 1,6
Дистил. вода	—	3,1 ± 0,6
ИПК-23	17	1,7 ± 0,9
"	34	0,3 ± 0,3**
ИПК-38	18	1,6 ± 1,2
"	36	2,0 ± 0,6
Имипрамин	14	0,8 ± 0,6
Тримепримин	15	0,16 ± 0,1**
Дистил. вода	—	10,0 ± 2,2
Левомепромазин	2	0,8 ± 0,6***
Промазин	4	4,83 ± 1,5
"	8	0
Алимемазин	4	2,8 ± 0,5**
"	8	3,8 ± 3,7

В каждой группе по 6 мышей-самцов линии C<sub>57</sub> Br.

\*  $p < 0,05$

\*\*  $p < 0,01$ .

\*\*\*  $p < 0,001$ .



моторную активность мышей было установлено. ИПК-16 — единственный из исследованных пропиононовых производных иминодибензила, который тормозит угасание. Угасание вставаний ИПК-16 тоже уменьшается (табл. 5), но в меньшей степени, чем ИПК-17. Этим еще раз подчеркивается отмеченное в литературе [16] совпадение результатов оценки влияния препаратов на ориентировочное поведение при использовании тестов локомоции и вставания.

Как показывает табл. 5, изобутирильные производные иминодибензила (ИПК-41, ИПК-40) слабее соответствующих пропиононовых производных (ИПК-16 и ИПК-17) по противодействию спонтанному угасанию вставаний. В большой дозе (30—32 мг/кг) все 4 препарата примерно одинаково угнетают вставания.

«Разветвленные» препараты ИПК-41 и ИПК-38 оказывают несколько менее сильное тормозящее действие по сравнению с неразветвленными (ИПК-16 и ИПК-23).

Все 6 препаратов ИПК не влияют, как и эталонные антидепрессанты в эквимолярной дозе, на ориентировочные вставания крыс (табл. 6), в то время как холинолитики учащают вставания.

Сходство с антидепрессантами наиболее примечательно у ИПК-16 и ИПК-41, обладающих значительным холинолитическим действием, из-за которого они могли оказаться близкими к холинолитикам. Вероятно, что их холинолитическое действие не настолько сильно, чтобы сопровождаться активацией вставаний.

## II. Фармакологическая активность аминопропиононовых производных хлорфенотиазина в сравнении с аминопропиононовыми и аминопропиловыми производными иминодибензила

1. Влияние препаратов на бензхинамидную гипотермию у мышей. Данные по влиянию эталонных и новых препаратов на бензхинамидную гипотермию у мышей приведены в табл. 2 статьи Е. Л. Щелкунова и И. П. Лапина в настоящем сборнике (стр. 46). На основании этих данных и на основании сопоставления эффектов сравниваемых препаратов в одном опыте (при  $p$  не больше 0,05) можно сделать следующие выводы относи-

тельно за  
от строен  
зила и 2-х

Влияние пре

Препараты  
брюш

Дистил. вода

Амизил  
Атропин  
Скополамин

Имипрамин  
ДМИ

Амитриптилин

ИПК-16

ИПК-41

ИПК-17

ИПК-40

ИПК-23

ИПК-38

Группы к  
ний группы.

\*  $p < 0,05$

\*\*  $p < 0,01$

А. Сра  
водных  
нильных  
ла и 2-х  
монометила  
зила (а та  
в предупре  
гипотермии,  
производные  
ДМИ > ИПК  
шение актив



тельно зависимости противогипотермического эффекта от строения исследованных производных иминодибензила и 2-хлорфенотиазина:

Таблица 6

Влияние препаратов на вертикальный компонент ориентировочной двигательной реакции крыс

Препараты (внутри- брюшинно)	Доза в мг/кг	Количество вставаний за 3 мин		
		до	через 30 мин после пре- парата	Δ
Дистил. вода	—	1,2	0,71	—0,4
Амизил	20	1,6	9,8	+8,2**
Атропин	25	3,8	10,4	+6,8*
Скополамин	18	2,0	11,4	+9,4**
Имипрамин	14	2,1	2,0	—0,1
ДМИ	13	2,4	0	—2,4
Амитриптилин	16	2,2	1,0	—1,2
ИПК-16	16	0,8	1,2	+0,4
ИПК-41	17	1,0	1,8	+0,8
ИПК-17	15	1,2	1,2	0
ИПК-40	15	1,4	2,2	+0,8
ИПК-23	17	1,2	1,2	0
ИПК-38	18	0,6	1,2	+0,6

Группы крыс по 5 животных. Цифры — среднее число вставаний группы.

\*  $p < 0,05$ .

\*\*  $p < 0,01$ .

А. Сравнение аминопропильных производных иминодибензила с аминопропионильными производными иминодибензила и 2-хлорфенотиазина. Диметиламино- и монометиламинопропильные производные иминодибензила (а также и дибензциклогептадиена) эффективнее в предупреждении или уменьшении бензхинамидной гипотермии, чем соответствующие аминопропионильные производные иминодибензила (имипрамин > ИПК-17; ДМИ > ИПК-18). Знак > («больше») обозначает соотношение активностей.



Таблица 1

## Влияние препаратов на мышечный тонус

Препарат (внутрибрю- шинно)	Доза в мг/кг	Число мышей (из 6), удержав- шихся на валу в течение 3 мин через		Среднее время удержания на валу в сек через	
		1 ч	2 ч	1 ч	2 ч
Дистил. вода	—	6	6	180	180
Промазин	2	5	6	162	180
"	4	4	3	135	93
"	8	0	0	0,5	0,5
Алимемазин	2	6	6	180	180
"	4	4	5	136	175
"	8	1	3	64,8	146
Имипрамин	28	4	5	127	157
Тримепримин	30	0	1	0,7	141
"	15	5	5	155	153
ИПК-16	32	4	6	140	180
"	64	4	6	150	180
ИПК-41	34	6	6	180	180
"	68	5	6	151	180
ИПК-17	30	5	5	155	146
"	60	5	5	172	161
ИПК-40	32	6	6	180	180
"	64	5	6	155	180
ИПК-23	34	6	6	180	180
"	68	6	6	180	180
ИПК-38	35	6	6	180	180
"	70	6	6	180	180

Опыты выполнены на мышцах-самцах линии С<sub>57</sub> Вг.  
Скорость вращения вала 5 об/мин.

Препарат  
(внутрибрю-  
шинно)

Дистил. вода

Промазин

"

Алимемазин

"

Имипрамин

Тримепримин

ИПК-16

ИПК-41

Дистил. вода

Имипрамин

Тримепримин

ИПК-17

ИПК-40

ИПК-23

ИПК-38

Дистил. вода

Имипрамин

Тримепримин

ИПК-16

ИПК-41

ИПК-17

ИПК-40

В таблице  
\* ИПК-1  
те, не влиял.



Таблица 8

## Влияние препаратов на температуру тела \*

Препарат (внутрибрю- шинно)	Доза в мг/кг	Снижение ректальной температуры среднее по сравнению с исходной			
		30 мин	60 мин	120 мин	180 мин
Дистил. вода	—	+0,32	0,6	0,76	0,62
Промазин	4	2,42	4,8	5,4	5,96
"	8	4,12	5,54	6,5	—
Алимемазин	4	0,62	0,62	0,46	+0,36
"	8	5,72	6,7	7,0	—
Имипрамин	14	0,75	1,92	0,86	1,04
Тримепримин	15	0,75	0,84	0,22	0,8
ИПК-16	64	3,6	1,75	1,74	1,53
ИПК-41	64	3,16	1,6	0,76	0,84
Дистил. вода	—	1,9	1,44	1,46	1,5
Имипрамин	23	2,46	1,92	1,96	2,36
Тримепримин	30	1,18	2,42	2,74	2,5
ИПК-17	30	2,04	1,08	2,02	2,2
ИПК-40	30	2,2	1,1	1,56	1,2
ИПК-23	34	1,24	1,26	2,72	2,44
ИПК-38	35	1,76	0,32	1,2	1,56
Дистил. вода	—	2,4	1,0	2,32	3,02
Имипрамин	56	5,82	4,02	3,42	3,1
Тримепримин	60	10,0	12,1	14,0	14,4
ИПК-16	64	4,88	3,2	3,26	2,26
ИПК-41	64	3,7	1,92	1,96	2,22
ИПК-17	60	2,54	1,42	1,56	1,74
ИПК-40	60	2,51	1,7	1,8	1,8

В таблице приведены средние для групп из 5 мышей-самок.

\* ИПК-16 и ИПК-41 в дозе 32 мг/кг, испытанные в другом опы-  
те, не влияли на ректальную температуру.



Что касается сопоставления моно- и диметиламинопиперидиновых производных иминодибензила с моно- и диметиламинопропионильными производными 2-хлорфенотиазина, то в настоящее время сравнение не проведено до конца. В 2 опытах с параллельным исследованием диметильных аналогов, т. е. имипрамина и ОП-206 в дозе 10 мг/кг, их активность была одинаковой. Более детальное сопоставление не проведено из-за недостатка препарата ОП-206. Монометильный ДМИ > I однако I не является «чистым» монометиламинопропионильным производным 2-хлорфенотиазина, а продуктом присоединения двух аминпропионил-2-хлорфенотиазиновых радикалов к группе  $>NCH_3$ , так что в этом случае мы имеем не вторичный амин, как в случае ДМИ (что, по-видимому, является существенным), а третичный. Таким образом, вопрос о соотношении активности упомянутых монометильных производных иминодибензила и 2-хлорфенотиазина остается открытым.

Что касается сравнения диэтильных производных, то и диэтиламинопропионильный (ИПК-51) и диэтиламинопропионильный (ИПК-16) аналоги имипрамина совершенно лишены активности в данном тесте. Соответствующий диэтиламинопропионильный аналог 2-хлорфенотиазина, т. е. хлорацизин, проявляет четкую активность в дозах от 5 мг/кг.

Б. Сопоставление аминпропионильных производных 2-хлорфенотиазина с аминпропионильными производными иминодибензила. Диметильные и монометильные аминпропионильные производные 2-хлорфенотиазина значительно активнее соответствующих производных иминодибензила, т. е. ОП-206 > ИПК-17; I > ИПК-18. Диэтильное (ИПК-16) и морфолиновое (ИПК-23) аминпропионильные производные иминодибензила практически лишены активности в данном тесте, а соответствующие производные хлорфенотиазина, хлорацизин и препарат III, обладают выраженной активностью. Таким образом, пропионильные производные 2-хлорфенотиазина во всех случаях активнее соответствующих производных иминодибензила.

В. Зависимость активности от строения боковой цепи.

а)  
ди и  
пильн  
мерно  
нomet  
тильн  
ду ам  
на тар  
при п  
водно  
ду ни  
этом  
ситель

В  
феноти  
замест  
> диэт  
рацизи  
препар  
лишен

Это  
термичес  
с той то  
ное — от  
цевыми у

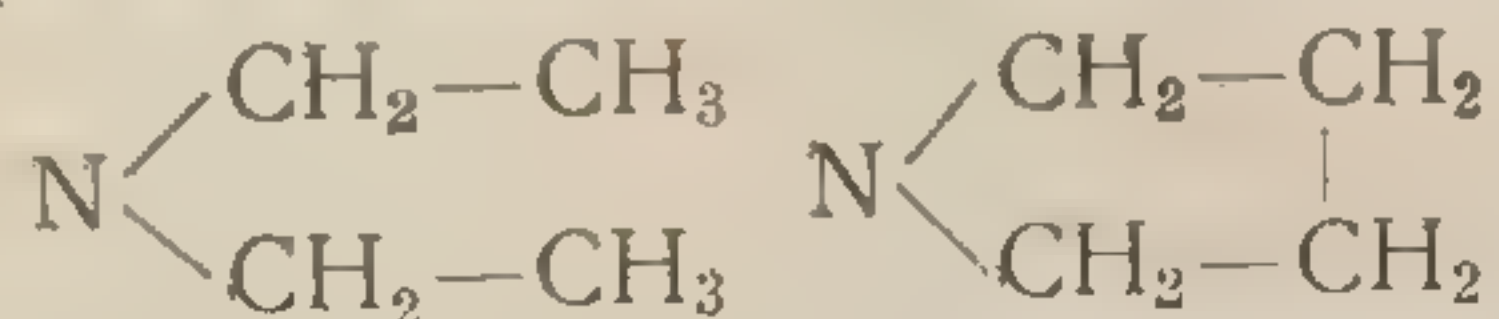
Не и  
ном и пр  
вания по  
ричного м  
хлорациз  
из имипр  
ными физ  
лекул. Ес  
ской хара  
ленный а  
тивность  
эффектив  
Как у  
иминоди  
диметил  
б) В  
ние боко



а) *Значение радикалов при азоте боковой цепи.* Среди исследованных аминопропионильных и аминопропильных производных иминодибензила общая закономерность заключается в том, что наиболее активны монометильные производные, за которыми следуют диметильные: ДМИ > имипрамин; ИПК-18 > ИПК-17. В ряду аминопропионильных производных 2-хлорфенотиазина такая зависимость пока не установлена. В 2 опытах при параллельном исследовании диметильного производного ОП-206 и монометильного — препарата I — между ними не наблюдалось существенной разницы. При этом важно учитывать сделанную выше оговорку относительно препарата I.

В ряду аминопропионильных производных 2-хлорфенотиазина активность падает в следующем ряду заместителей при азоте боковой цепи: моно(ди)метил > > диэтил > морфолин > пирролидин (I ≈ ОП-206 > хлорацизин > III > II). Различие между хлорацизином и препаратом III невелико, а препарат II уже совершенно лишен активности.

Это верно практически и для всех других тестов по антигипотермическому действию. Последнее обстоятельство весьма интересно с той точки зрения, что препарат II — пирролидиновое производное — отличается от хлорацизина лишь наличием связи между концевыми углеродными атомами:



Не исключено, что фундаментальное различие между хлорацизином и препаратом II связано с отсутствием возможности диэтилирования последнего соединения с образованием соответствующего вторичного моноэтильного амина, что, возможно, имеет место в случае хлорацизина аналогично образованию деметилимипрамина (ДМИ) из имипрамина. Однако разница может быть связана и с различными физико-химическими характеристиками именно исходных молекул. Если это так, то выявление определяющей физико-химической характеристики было бы весьма важным, учитывая установленный антидепрессивный эффект хлорацизина, его высокую эффективность по всем антигипотермическим тестам и отсутствие такой эффективности у очень близкого к хлорацизину препарата II.

Как упомянуто выше, из пропионильных производных иминодибензила в данном тесте активны лишь моно- и диметильные производные.

б) *Влияние введения метильной группы в α-положение боковой цепи («разветвления»).* После «разветвле-



ния» боковой цепи все аминизобутирильные производные 2-хлорфенотиазина и иминодибензила, а также изобутильное производное иминодибензила — тримепрамин — полностью теряют свою активность в данном тесте.

**2. Влияние препаратов на тетрабеназиновую гипотермию у мышей.** Данные по влиянию исследованных препаратов на тетрабеназиновую гипотермию приведены в табл. 3 статьи Е. Л. Щелкунова и И. П. Лапина в настоящем сборнике (стр. 46). Тетрабеназиновая гипотермия отличается от бензхинамидной тем, что она более подвержена антигипотермическому действию препаратов. Однако основные закономерности связи между строением и действием, установленные для бензхинамидной гипотермии, сохраняются и для тетрабеназиновой гипотермии:

**А. Активность диметиламино- и монометиламинопропильных производных иминодибензила выше таковой соответствующих пропионильных производных иминодибензила, т. е. ДМИ > ИПК-18; имипрамин > ИПК-17.**

Достоверное соотношение активностей соответствующих пропильных производных иминодибензила и пропионильных производных 2-хлорфенотиазина пока не установлено. В то же время диэтиламинопропильное производное иминодибензила, ИПК-51, было совершенно лишено активности в тесте тетрабеназиновой гипотермии, а соответствующее пропионильное производное иминодибензила, ИПК-16, проявляло определенную, хотя и не очень постоянную активность (в тесте бензхинамидной гипотермии последнее соединение было совершенно неактивным).

**Б. Активность аминопропионильных производных 2-хлорфенотиазина была выше активности соответствующих производных иминодибензила, а именно: ОП-206 > ИПК-17; хлорацизин > ИПК-16; I > ИПК-18.** Указанное соотношение активностей не было отмечено в данном тесте лишь для соответствующих морфолиновых производных: активность препарата III была не больше активности ИПК-23.

**В. Активность монометильных производных, как и в других тестах, была выше актив-**



ности соответствующих диметильных производных, т. е. ДМИ>имипрамин; ИПК-18>ИПК-17; I>ОП-206. Диметиламинопропионильные производные 2-хлорфенотиазина и иминодибензила были активнее диэтиламинопропионильных, а последние — активнее морфолиновых: ОП-206>хлорацизин>III; ИПК-17>ИПК-16>ИПК-23. Пирролидинпропионильное производное 2-хлорфенотиазина, препарат II, в данном тесте, в отличие от теста бензхинамидной гипотермии, проявлял некоторую активность, но лишь в дозе 40 мг/кг.

Г. При присоединении метильного радикала в  $\alpha$ -положение пропионильной боковой цепи, т. е. при ее «разветвлении», активность производных 2-хлорфенотиазина и иминодибензила резко падала. Однако, если соответствующие диэтильное (препарат VII) и морфолиновое (XIII) изобутирильные производные 2-хлорфенотиазина утрачивали свою активность в данном тесте, как и в тесте бензхинамидной гипотермии, полностью, то диметиламиноизобутирильное (ИПК-40) и морфолиноизобутирильное (ИПК-38) производные иминодибензила сохраняли в данном тесте некоторую активность в больших дозах.

**3. Влияние препаратов на апоморфиновую гипотермию у мышей.** Данные по влиянию исследованных препаратов на апоморфиновую гипотермию приведены в табл. 9.

Из этой таблицы, а также на основании сопоставления активности препаратов в одном опыте, можно сделать следующие выводы о зависимости антигипотермического эффекта от строения препаратов, в основном соответствующие закономерностям, установленным для бензхинамидной и тетрабеназиновой гипотермий.

А. Моно- и диметиламинопропионильные производные иминодибензила активнее соответствующих аминпропионильных производных иминодибензила и 2-хлорфенотиазина, т. е. ДМИ>ИПК-18; имипрамин>ИПК-17; ДМИ>I; имипрамин>ОП-206.

Б. Аминопропионильные производные 2-хлорфенотиазина активнее соответству-



Влияние на апоморфиновую гипотермию

Таблица

Препарат	Доза в мг/кг				
	3	10	20	40	60
Имипрамин	А	Аа а а			
Нортриптилин		А			
ДМИ	А	А А А А А			
Хлорацизин	О	О А а А	а А А	А	А А А А
ОП-206	О	А А			
I	О	О А а	А		
III		О а а	А а	А а А	
VII				О О О	
XIII				О С	
ИПК-16			О	О О	О
ИПК-17		О О	О	О А а	
ИПК-18		А	О	А	
ИПК-23				О	О
ИПК-41			О	О	а* А*
ИПК-40				О	О
ИПК-38				О	О
ИПК-51			С	О	О

\* «Относительное» антигипотермическое действие (см. стр. 54, 65) ющих производных иминодибензила, т. е. ОП-206 > ИПК-17; I > ИПК-18; хлорацизин > ИПК-16 и III > ИПК-23. В последних 2 случаях диэтильное (хлорацизин) и морфолиновое (III) производные 2-хлорфенотиазина обладают определенной активностью, а соответствующие производные иминодибензила (ИПК-16 и ИПК-23) совершенно лишены активности, как это имеет место и в тесте бензхинамидной гипотермии.

В. Пропильные и пропионильные монометильные производные иминодибензила активнее соответствующих диметильных производных, т. е. ДМИ > имипрамин и ИПК-18 > ИПК-17.



Таблица 10

Пролонгирование (в мин) фенаминовой стереотипии у крыс

Препарат	Доза в мг/кг		
	0,5	5	50*
Имипрамин	$+16,0 \pm 4,9$	$118,0 \pm 15,7$	$168,1 \pm 13,2$
ДМИ	$34,9 \pm 6,8$	$113,8 \pm 17,3$	$149,2 \pm 23,0$
Амитриптилин	$2,4 \pm 4,6$	$41,0 \pm 8,5$	$146,6 \pm 11,4$
Нортриптилин	$9,9 \pm 7,6$	$79,1 \pm 10,1$	$101,8 \pm 14,3$
Тримепримин	$12,3 \pm 4,3$	$19,3 \pm 8,7$	$46,8 \pm 17,9$
Атропин	$6,7 \pm 6,1$	$33,1 \pm 6,3$	$132,6 \pm 10,6$
Скополамин	$27,6 \pm 6,1$	$27,6 \pm 6,1$	$79,0 \pm 9,3$
Хлорацизин	$45,4 \pm 7,2$	$100,8 \pm 7,4$	$130,4 \pm 26,5$
ОП-206	$83,3 \pm 8,9$	$150,1 \pm 8,8$	
III	$28,4 \pm 7,1$	$119,0 \pm 12,5$	$147,7 \pm 23,9$
II	$27,0 \pm 5,1$	$109,0 \pm 11,4$	$108,6 \pm 29,3$
IV	$3,6 \pm 4,2$	$36,8 \pm 7,1$	$78,2 \pm 12,4$
VII	$38,2 \pm 7,5$	$65,9 \pm 6,0$	$153,0 \pm 21,4$
XIII	$4,4 \pm 5,3$	$15,8 \pm 7,5$	$48,3 \pm 17,7$
X	$17,6 \pm 4,5$	$47,6 \pm 7,6$	$108,6 \pm 16,4$
XIV	$17,1 \pm 3,3$	$27,9 \pm 3,7$	$83,6 \pm 7,2$
ИПК-16	$30,2 \pm 5,3$	$123,7 \pm 7,0$	
ИПК-17	$14,5 \pm 6,1$	$76,7 \pm 11,6$	
ИПК-18	$50,5 \pm 5,8$	$130,1 \pm 8,8$	
ИПК-23	$11,2 \pm 5,5$	$42,2 \pm 6,7$	$83,4 \pm 10,5$
ИПК-41	$13,4 \pm 4,6$	$55,7 \pm 8,1$	
ИПК-40	$3,1 \pm 5,6$	$44,6 \pm 6,1$	
ИПК-38	$-0,3 \pm 6,8$	$35,0 \pm 10,9$	$111,8 \pm 10,6$

\* Дозы, эквимолярные 50 мг/кг хлорацизина хлоргидрата.



В ряду аминопропионильных производных 2-хлорфенотиазина активность падает в ряду диметил (ОП-206) > диэтил (хлорацизин) > морфолин (III). Пирролидиновое, а также оксиэтилпиперазиновое и другие (с наст. сб., со стр. 89, табл. 1 и 5) производные лишены антигипотермической активности. В ряду производных иминодибензила уже диэтильное (ИПК-16) и морфолинное (ИПК-23) производные лишены активности.

Г. «Разветвление» боковой цепочки полностью лишает активности производные как 2-хлорфенотиазина, так и иминодибензила (препараты VII, XIII, ИПК-40). «Разветвленные» аналоги неактивных пропионильных производных 2-хлорфенотиазина и иминодибензила также неактивны (препараты X, ИПК-38, ИПК-41). У последнего препарата в дозе 60 мг/кг наблюдается лишь «относительное» антигипотермическое действие (см. настоящий сборник, стр. 54, 65), т. е. суммарное падение температуры от препарата и апоморфина превышает суммарное падение в контроле — от воды и апоморфина.

4. Действие препаратов на центральные адренергические структуры. Центральное адренопозитивное действие препаратов оценивали по усилению эффектов фенамина — по пролонгированию времени фенаминовой стереотипии у крыс [6].

Соответствующие данные приведены в табл. 10. При рассмотрении этой таблицы можно сделать следующие основные выводы в зависимости эффекта пролонгирования фенаминовой стереотипии от строения препаратов:

А. Пропильные и пропионильные производные иминодибензила с одной метильной группой при атоме азота боковой цепи эффективнее соответствующих диметильных аналогов (ДМИ > имипрамин; нортриптилин > амитриптилин; ИПК-18 > ИПК-17).

Б. В ряду аминопропионильных производных 2-хлорфенотиазина активность уменьшается в следующем ряду в зависимости от радикалов при атоме азота боковой цепи: диметил (ОП-206) > диэтил (хлорацизин) > морфолин (III) > пирролидин (II) > оксиэтилпиперазин (IV).



В ряду аминопропионильных производных иминодибензила диэтильное производное (ИПК-16) эффективнее диметильного (ИПК-17), за которым следует морфолиновое (ИПК-23).

В. Как правило, аминопропионильные производные 2-хлорфенотиазина эффективнее соответствующих производных иминодибензила (ОП-206 > ИПК-17; III > ИПК-23; однако хлорацизин  $\approx$  ИПК-16).

Г. При «разветвлении» препаратов их адренопозитивное действие резко уменьшается (хлорацизин > VII; III > XIII; II > X; ИПК-16 > ИПК-41; ИПК-17 > ИПК-40, лишь ИПК-23  $\approx$  ИПК-38). Данная зависимость, пожалуй, является наиболее примечательной в тесте фенаминовой стереотипии, как, впрочем, и в других тестах.

Интересно, что активность аминопропионильного и аминоизобутирильного морфолиновых производных практически не отличается в серии иминодибензилов (ИПК-23 и ИПК-38) и очень резко различается в серии 2-хлорфенотиазина (III и XIII). Поэтому оказывается, что изобутирильное морфолиновое производное иминодибензила ИПК-38 несколько активнее, чем аналогичное производное 2-хлорфенотиазина (XIII). Это интересно сопоставить с активностью данных соединений в тесте тетрабеназиновой гипотермии.

5. Действие препаратов на центральные М-холино-реактивные системы. Центральное М-холинолитическое действие препаратов оценивали по их влиянию на ареколиновый тремор у мышей. Определяли дозы препаратов, уменьшающие вдвое продолжительность тремора, вызываемого внутрибрюшинным введением 30 мг/кг ареколина.

Методика подробно описана в другой работе (см. наст. сб. стр. 104). На основании результатов исследования, представленных в табл. 11, можно сделать некоторые выводы о зависимости центрального М-холинолитического действия от структуры препаратов:

А. Центральное М-холинолитическое действие пропионильных производных иминодибензила не меньше или больше такового соответствующих пропиловых: имипра-



Таблица 11

Центральное М-холинолитическое действие (предупреждение  
ареколинового тремора у мышей)

Препарат	ПТ <sub>50</sub> *
Имипрамин	51,5
ДМИ	∞ **
Амитриптилин	10,9
Нортриптилин	55,8
Тримепримин	34,3
Атропин	3,3; 3,4; 2,5
Скополамин	0,38
Метамизил	5,9
ОП-206	6,7
{ Хлорацизин	5,6; 3,6
{ VII	90,0; 61,5
{ III	76,0
{ XIII	280
{ II	4,2
{ X	33,8
{ IV	∞
{ XIV	∞
ИПК-18	40,7
{ ИПК-17	50,0
{ ИПК-40	28,0
{ ИПК-16	15,2; 23,2
{ ИПК-41	37,4
{ ИПК-23	97
{ ИПК-38	206

\* Дозы препаратов, уменьшающие вдвое продолжительность  
ареколинового (25 мг/кг, внутривбрюшинно) тремора у мышей.

Препараты вводили внутривбрюшинно за 30 мин до ареколина.  
Методику определения ПТ<sub>50</sub> см. в наст. сб., стр. 104.

\*\* Вплоть до летальных доз не наблюдается существенного  
торможения ареколинового тремора.



мин  $\approx$  ИПК-17; ИПК-18  $>$  ДМИ. М-холинолитическое действие пропионильных производных 2-хлорфенотиазина больше такового соответствующих пропильных и пропионильных производных иминодибензила (ОП-206  $>$  ими-прамин; ОП-206  $>$  ИПК-17; хлорацизин  $>$  ИПК-16; III  $>$   $>$  ИПК-23).

Б. М-холинолитическая активность монометильных производных иминодибензила и дибензциклогептадиена меньше таковой диметильных аналогов: имипрамин  $>$  ДМИ; амитриптилин  $>$  нортриптилин.

В. В ряду аминопропионильных производных 2-хлорфенотиазина М-холинолитическая активность убывает в следующем ряду, в зависимости от включения азота боковой цепи в различные группировки: диэтил (хлорацизин)  $\approx$  пирролидин (II)  $>$  диметил (ОП-206)  $>$  морфолин (III)  $>$  оксиэтилпиперазин (IV).

В ряду аминопропионильных производных иминодибензила наблюдается аналогичная зависимость: диэтил (ИПК-16)  $>$  диметил (ИПК-17)  $>$  морфолин (ИПК-23).

Г. При введении метильной группы в  $\alpha$ -положение пропионильной боковой цепи, т. е. при «разветвлении» препаратов (переход к изобутирильным производным), М-холинолитическая активность производных 2-хлорфенотиазина и иминодибензила резко падает: хлорацизин  $>$  VII; III  $>$  XIII; II  $>$  X; ИПК-16  $>$   $>$  ИПК-41; ИПК-23  $>$  ИПК-38. Исключением является диметиламиноизобутирильное производное иминодибензила: ИПК-40  $\approx$  ИПК-17.

6. Влияние препаратов на двигательную активность. Сравнительное исследование влияния некоторых ацильных производных 2-хлорфенотиазина и иминодибензила, а также эталонных антидепрессантов и холинолитиков на двигательную активность проводили по методике, подробно описанной в другой статье настоящего сборника (стр. 107).

В табл. 12 приведены соответствующие данные. Изменение двигательной активности в каждой из 16 групп мышц, измерение двигательной активности в электронном интеграторе (по 3 мыши в группе), под влиянием



Таблица

Влияние эталонных препаратов и ацильных производных 2-хлорфенотиазина и иминодибензила на двигательную активность мышей

Препарат	4 мг/кг	p <	27,5 мг/кг	p <
Имипрамин	-23 ± 7,5	0,01	-58,2 ± 4,3	0,001
ДМИ	-36, ± 4,2	0,001	-59,8 ± 3,7	0,001
Тримепримин			-50,5 ± 4,9	0,001
Атропин	+12,3 ± 5,8	0,05	-10,1 ± 5,5	
Скополамин	+3,1 ± 7,4		+40,3 ± 11,1	0,001
Метамизил	+15,0 ± 5,0	0,01	+18,1 ± 9,7	
Хлорацизин	+46,3 ± 14,4	0,01	-47,3 ± 2,9	0,001
VII	-5,0 ± 5,6		-30,4 ± 4,1	0,001
ОП-206	-19,4 ± 14,8		-6,2 ± 5,6	
III	-6,1 ± 3,8		-41,5 ± 4,1	0,001
XIII	+5,4 ± 7,2		-3,4 ± 6,6	
II	+30,7 ± 9,8	0,01	-22,6 ± 4,8	0,001
X	-2,8 ± 7,2		+0,3 ± 7,3	
IV	+5,4 ± 7,6		-27,0 ± 6,7	0,001
XIV	+13,0 ± 7,0		-24,8 ± 6,8	0,002
ИПК-16	+15,6 ± 7,9		-26,3 ± 7,8	0,01
ИПК-41			+6,1 ± 7,6	
ИПК-18			-19,4 ± 9,9	
ИПК-17	+10,3 ± 12,7		+1,1 ± 12,7	
ИПК-40			+8,1 ± 10,1	
ИПК-23			-17,0 ± 6,5	0,02
ИПК-38*			-14,5 ± 5,4	0,02

\* Приведено изменение двигательной активности в процентах по отношению к контролю. Каждое значение — среднее изменение двигательной активности для 16 групп по 3 мыши ± стандартная ошибка.

\*\* Дозы, эквимолярные 27,5 мг/кг хлорацизина.

Фигурными скобками объединены пропионильные и изобутирильные аналоги данного ряда.



исследованных препаратов выражали в процентах по отношению к контрольным опытам на тех же группах мышей. В таблице приведены средние данные для 16 групп мышей на каждую дозу каждого исследованного препарата.

При рассмотрении табл. 12 прежде всего обращает на себя внимание выраженное тормозящее действие на двигательную активность эталонных антидепрессантов — как в малой (4 мг/кг), так и в большой (эквимолярной 27,5 мг/кг хлорацизина) дозах. В отличие от антидепрессантов, холинолитики (атропин, скополамин, метамизил) не только не подавляют, но стимулируют двигательную активность.

Исследованные пропионильные и изобутирильные производные 2-хлорфенотиазина и иминодибензила занимают в общем промежуточное положение: в малых дозах они существенно не изменяют или стимулируют двигательную активность, а в больших не изменяют или тормозят двигательную активность. Сопоставляя влияние на двигательную активность с холинолитическим действием, можно отметить вполне определенную зависимость между холинолитическим действием препаратов и их стимулирующим действием на двигательную активность в малой дозе: именно препараты с наиболее сильным холинолитическим действием — хлорацизин, II и ИПК-16 — оказывают стимулирующее действие в дозе 4 мг/кг. Тормозящее действие больших доз препаратов не связано с их холинолитичностью, так как им обладают препараты и с сильной (хлорацизин, II, ИПК-16), и со слабой (III, VII, IV, XIV, ИПК-23, ИПК-38) холинолитической активностью.

Из приведенной табл. 12 можно сделать лишь 2 вывода о зависимости влияния препаратов на двигательную активность от их строения:

А. Тормозящее действие пропильных производных иминодибензила на двигательную активность значительно сильнее тормозящего влияния пропионильных и изобутирильных производных иминодибензила и 2-хлорфенотиазина.

Б. При «разветвлении» боковой цепочки пропионильных производных 2-хлорфено-



тиазина и иминодибензила их влияние на двигательную активность, как правило, уменьшается (пары: хлорацизин — VII; III—XII; II—X; ИПК-16 — ИПК-41). Последнее четко коррелировано с уменьшением активности и по другим тестам (холинолитичность, адренопозитивный эффект, антигипотермическое действие). В тех случаях, когда холинолитичность и адренопозитивность при разветвлении боковой цепи не изменяются (препараты IV—XIV) или изменяются незначительно (ИПК-23 — ИПК-38), влияние на двигательную активность также существенно не изменяется, что позволяет думать о «производном» характере этого показателя.

### Заключение

Проведенным исследованием установлены следующие соотношения между химическим строением и фармакологическим действием среди новых препаратов и антидепрессантов группы имипрамина (имипрамина, деметилимипрамина, амитриптилина, нортриптилина, тримепримина).

1. Новые аминокислотные (пропионильные и изобутирильные) производные 2-хлорфенотиазина и иминодибензила при сравнении их с соответствующими аминокислотными (аминопропиловыми и аминобутиловыми) производными иминодибензила и дибензциклогептадиена обнаруживают примерно одинаковое или более сильное центральное адренопозитивное действие (синергизм с фенамином) и значительно более сильное центральное М-холинолитическое действие (антагонизм с ареколином), но значительно менее выраженные транквилизирующий, противорезерпиновый (антагонизм с резерпином, тетрабеназином, Ро 4-1284, бензхинамидом) и противоапоморфиновые эффекты.

2. Испытанные аминокислотные производные 2-хлорфенотиазина значительно сильнее соответствующих аминокислотных производных иминодибензила по центральным холинолитическому и адренопозитивному эффектам, по противоапоморфину и противорезерпиновому действию.

3. Среди аминокислотных производных — как 2-хлорфенотиазина, так и иминодибензила — «разветвление»



боковой цепи приводит к значительному ослаблению всех названных выше фармакологических эффектов.

4. Монометильные производные (вторичные амины) сильнее соответствующих диметильных (третичных аминов) по центральному адренопозитивному, противозерпиновому и противоапоморфиновому действию, но слабее по холинолитическому и в некоторых случаях по транквилизирующему действию.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г. Я. Современные психотропные средства и их применение в лечении шизофрении, М., 1964, 101.
2. Лапин И. П. Ж. Всесоюз. хим. общества им. Д. И. Менделеева, 1964, 9, 4, 438.
3. Лапин И. П. Тр. Ленингр. науч.-исслед. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева, 1966, т. XXXIV, 63.
4. Лапин И. П. Тр. Ленингр. науч.-исслед. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева, т. XL, 1967, 130.
5. Щелкунов Е. Л. Ж. невропатол. и психиатр. (Москва), 1963, 9, 1613.
6. Щелкунов Е. Л. Тр. Ленингр. науч.-исслед. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева, 1966, т. XXXIV, 51.
7. Achelis J. D., Dittfurth H., Scholibo T. (Hrsg.) Aktuelle Probleme der Pharmakopsychiatrie, Stuttgart, 1965.
8. Bente D., Hippus H., Pöldinger W., Stach R. Arzneimittelforsch., 1964, 14, 6a, 486.
9. Bickel M. N., Brodie B. B. Int. J. Neuropharmacol., 1964, 3, 6, 611.
10. Hippus H. Nordisk Psychiatr. Tidsskrift, 1965, 19, 2, 161.
11. Jlou L., Leau O., Duckgot R., Fournel J., Bardone M. Compt. rend. Soc. Biol., 1961, 155, 397.
12. Lapin I. P. Psychopharmacologia, 1967, 11, 79.
13. Parkes M. W. In Progress in Medicinal Chemistry (Eds. Ellis G. P., West G. B.), London, 1961, 72.
14. Pöldinger W. Ther. Umschau, 1966, 23, 2, 46.
15. Stach K., Pöldinger W. In Progress in Drug Research, 1965, 9, 129.
16. Tedeschi D. H., Fowler P. J., Cromley W. H., Pauls J. P., Eby R. Z. J. Pharmaceut. Sci., 1964, 53, 1046.

#### ON THE ROLE OF STRUCTURE OF THE SIDE CHAIN OF AMINOPROPIONYLIC DERIVATIVES OF IMINODIBENZYL AND CHLORPHENOTHIAZINE FOR THEIR PHARMACOLOGICAL ACTIVITY

*I. P. Lapin and E. L. Schelkunov*

On mice and rats about 30 new compounds have been studied —  $\beta$ -aminopropionyl and corresponding  $\alpha$ -methyl- $\beta$ -aminopropionyl («branched») derivatives: dimethyl-, monomethyl-, diethyl-, methylpiperazine, hydroxyethylpiper-



razine, morpholine, pirrolidine, piperidine etc. The following tests have been used: for central adrenopositive action — synergism with amphetamine (amphetamine stereotypy, amphetamine group toxicity, amphetamine-produced stimulation of locomotion and rearing); for central M-cholinolytic action — antagonism to arecoline and tremorine-produced tremor; for antireserpine action — antagonism to reserpine, tetrabenazine, Ro 4-1284 and benquinamide in tests of hypothermia and ptosis; for tranquilizing action — inhibition of locomotion and rearing, potentiation of anesthetics, rotarod. New test of apomorphine-produced hypothermia in mice was also used (this test qualitatively differentiates antidepressants and neuroleptics from cholinolytics — two former prevent hypothermia, but the latter — do not).

Following main structure-activity relationships may be stated if include into consideration also the known imipramine-like antidepressants (imipramine, DMI, amitriptyline, nortriptyline and trimipramine):

1. New acyclic derivatives of 2-chlorphenothiazine and iminodibenzyl, as compared with corresponding alkyl derivatives of iminodibenzyl and dibenzcycloheptadien, have about the same or even stronger central adrenopositive (test of amphetamine stereotypy) and more pronounced anticholinergic actions, but significantly weaker tranquilizing, antireserpine and antiapomorphine actions.

2. Acyclic 2-chlorphenothiazine derivatives are substantially more active than corresponding acyclic iminodibenzyles in anticholinergic, central adrenopositive, antiapomorphine, antireserpine activities.

3. In both 2-chlorphenothiazine and iminodibenzyl acyclic series «branching» causes dramatic fall in most of activities, including adrenopositive, anticholinergic, antireserpine and antiapomorphine actions; in the last two tests that fall leads to complete loss of activity or even potentiation of hypothermia in the majority of instances. Inhibitory effects were thereby diminished (2-chlorphenothiazines) or not substantially changed (iminodibenzyles).

4. Monomethyl derivatives are more active than dimethyl ones in central adrenopositive, antireserpine and antiapomorphine actions, but have weaker anticholinergic and in some cases inhibitory properties.

СРАВН  
НАЯ А  
ПЛЬН  
ВОД  
ПРО

И.

Отдел псих  
градского п  
кафедра техПоявл  
паратов  
дачу иссл  
и психофа  
типичный  
ставитель  
(больших  
химическо  
химически  
плавления  
спектров  
значительн  
тором соо  
об имипра  
зина плоск\* Основн  
фармакологи  
химическими  
Ленинград (Т



## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕЙРОТРОП- НАЯ АКТИВНОСТЬ НЕСКОЛЬКИХ АМИНОПРО- ПИЛЬНЫХ И АМИНОПРОПИОНИЛЬНЫХ ПРОИЗ- ВОДНЫХ ДИФЕНИЛАМИНА С РАЗЛИЧНОЙ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ КОНФИГУРАЦИЕЙ \*

*И. П. Лапин, Ц. А. Эйгес, И. Я. Квитко*

Отдел психофармакологии (руководитель — *И. П. Лапин*) Ленин-  
градского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева и  
кафедра технологии красителей (зав. — *Б. А. Порай-Кошиц*) Техно-  
логического института им. Ленсовета

Появление среди трициклических психотропных пре-  
паратов антидепрессанта имипрамина усложнило за-  
дачу исследования связи между химическим строением  
и психофармакологической активностью. Имипрамин —  
типичный антидепрессант и промазин — типичный пред-  
ставитель противоположно действующих нейролептиков  
(больших транквилизаторов) исключительно близки по  
химическому строению (см. рис. 1). Сравнение физико-  
химических констант этих 2 препаратов (температуры  
плавления, констант диссоциации, ультрафиолетовых  
спектров водных растворов и др.) не выявило никаких  
значительных различий [6]. Единственное отличие, о ко-  
тором сообщалось уже в одной из первых публикаций  
об имипрамине [6] состоит в том, что молекула прома-  
зина плоская (кольца ее находятся почти в одной плос-

\* Основной материал доложен на научной конференции «Связь  
фармакологической активности лекарственных веществ с их физико-  
химическими свойствами», 16—18 мая 1966 г., ИЭМ АМН СССР,  
Ленинград (Тезисы докладов, стр. 43—44).



кости, то есть копланарны), а в молекуле имипрамина кольца скручены и изогнуты, в результате чего молекула менее плоская (рис. 1).

Значение этого различия в стереоконфигурации трициклических препаратов для их психофармакологической активности неоднократно обсуждалось в обзорах, посвященных связи между химическим строением и действием антидепрессантов [2, 5, 6, 7, 10, 11].





СТРУКТУРНАЯ ФОРМУЛА	ПРОСТРАНСТВЕННАЯ МОДЕЛЬ	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ				
		МОЗГ	ТЕЛА	БЕЗПОСОБНОСТИ		
				ПЕНА-МИН	АМЕР- МИН	УМЕР-
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ПРОМАЗИН		▼	▼	▼	▼	0
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ИМИПРАМИН		▼	▼	▲▼	▼	▼

Рис. 1. Структурные формулы, пространственные модели (Стюарта) и фармакологическая активность промазина и имипрамина.

Обозначения: треугольники с вершиной вниз — угнетающее, тормозящее действие или антагонизм; с вершиной вверх — стимулирующее действие или синергизм; большой треугольник — сильное действие, средний — умеренное, малый — слабое, 0 — без эффекта.

В качестве одного из возможных подходов к исследованию роли стереоконфигурации трициклических молекул в их психофармакологической активности мы использовали сравнение нескольких соединений, имеющих одинаковые боковые цепи, но отличающиеся степенью копланарности их колец. Нами (Ц. Э. и И. К.) специально синтезированы для настоящего исследования такие препараты (см. табл. 8): производные 1,1-диметиламинопропана — 3,3-дифенил (I), 3,3-фенилциклогексил (II), 3,3-о-дитолил (III) амиды β-диэтиламинопропионо-



вой кислоты — с дифениламином (IV), с фенилцикло-  
гексиламином (V) и с мезидилциклогексиламином (VI).  
Выбор боковых цепей препаратов определялся тем,  
что диметиламинопропильная цепь есть у известных  
антидепрессантов (имипрамина, амитриптилина и др.)  
и нейролептиков (промазина, аминазина и др.), а диэтил-  
аминопропионильная цепь — у антидепрессантов: про-  
изводного хлорфенотиазина (хлорацизин) и иминоди-  
бензила (ИПК-16, имацизин). Все эти антидепрессанты  
и нейролептики неоднократно сравнивались в нашем  
отделе по разнообразным фармакологическим тестам  
[2, 3, 9], в результате чего накоплен необходимый опыт.

Препараты I—VI можно рассматривать как «разомк-  
нутые трициклы» (см. табл. 8), поэтому путем сравне-  
ния их фармакологической активности с активностью  
эталонных трициклических антидепрессантов (имипра-  
мин) и нейролептиков (аминазин) можно приблизиться  
к пониманию того, насколько необходима для актив-  
ности именно трициклическая структура препаратов.

### Методика

Для фармакологической сравнительной оценки пре-  
паратов с целью экономии времени, препаратов и жи-  
вотных избран минимум тестов, позволяющих наблю-  
дать эффекты, характерные как для нейролептиков  
(плоских структур), так и для антидепрессантов (менее  
плоских молекул). В качестве объекта исследования вы-  
браны белые мыши — лабораторные животные с наи-  
меньшим весом тела, а потому позволяющие тратить  
минимальные количества препаратов. Возможность  
использовать в одном опыте значительное количество  
мышей (что делало сравнение более значимым), также  
определяла выбор объекта. Всего в работе использова-  
но 1720 беспородных мышей обоего пола. В некоторых  
опытах, где было необходимо по методическим сообра-  
жениям, использованы крысы (300 беспородных живот-  
ных обоего пола).

В выборе доз экономия времени и препаратов так-  
же имела решающее значение. Число испытанных доз  
было сведено к минимуму. Применимость такого приема  
подтверждалась предыдущим опытом сравнительной



оценки трициклических соединений [8, 9, 3], показавшим, что наиболее важные для характеристики препаратов эффекты можно наблюдать при ограниченном количестве испытанных доз. Так, наиболее характерное для антидепрессантов противорезерпиновое действие пропиловые (близкие к I—III) и пропионильные (близкие к IV—VI) производные иминодибензила оказывают оптимально в дозах, составляющих 10—25% их ЛД<sub>50</sub>. Поэтому после ориентировочных опытов противорезерпиновое действие I—VI оценивалось в таком же диапазоне доз, а затем с использованием меньших доз. Центральное М-холинолитическое действие I—VI оценивалось при использовании тех же доз, которые применялись при оценке противорезерпинового действия этих препаратов. Это необходимо было для того, чтобы установить, существует ли какая-нибудь связь между противорезерпиновым и холинолитическим действием у I—VI, а тем самым, к какому классу препаратов — антидепрессантам или холинолитикам — они ближе. Такая связь существует, как установлено нами ранее [8], среди холинолитиков, но отсутствует среди антидепрессантов группы имипрамина.

При оценке влияния препаратов на центральные эффекты фенамина по тесту его групповой токсичности были выбраны дозы, составляющие  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$  ЛД<sub>50</sub>, так как именно в этом диапазоне доз по-разному действуют, как было показано нами ранее [3], пропиловые (имипрамин и др.) и пропионильные (ИПК-16, 17 и 18) производные иминодибензила: первые уменьшают, а вторые усиливают групповую токсичность фенамина. В диапазоне малых доз (0,5—2% ЛД<sub>50</sub>) обе группы препаратов действуют одинаково, повышая групповую токсичность. После того, как в предварительных опытах было замечено, что I, II и III в дозах  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$  ЛД<sub>50</sub> значительно снижают групповую токсичность фенамина, они были сравнены и в 4 и 5 раз меньшей дозе (10 мг/кг), чтобы оценить, насколько сильным является этот антагонизм с фенамином. Ранее мы наблюдали, что противифенаминовое (транквилизирующее) действие имипрамина в такой же дозе уже не проявляется, в то время как у амитриптилина — антидепрессанта с более сильным тормозящим компонентом действия — оно еще выраже-



но отчетливо. Такая доза (примерно 5—10% ЛД<sub>50</sub>) нейролептиков почти полностью предупреждает групповую токсичность фенамина.

Влияние препаратов на ориентировочную локомоцию мышей оценивали с использованием доз, составляющих 33 и 1—2% их ЛД<sub>50</sub>. Такие дозы быстро и отчетливо дифференцируют истинные антидепрессанты, пропионильные производные иминодибензила и нейролептики. Антидепрессанты в дозах 1—2% ЛД<sub>50</sub> не влияют, а в дозе 33% ЛД<sub>50</sub> — тормозят локомоцию; нейролептики в обоих диапазонах доз тормозят, а пропионильные производные иминодибензила в обоих диапазонах доз не влияют [2, 3, 9]. Близкие к последним холинолитики в дозах с 1—2% ЛД<sub>50</sub> активируют локомоцию.

Дозы, примененные при исследовании влияния препаратов на вертикальный компонент ориентировочной реакции крыс (вставания), были равны 0,05 мМ/кг, так как именно такие дозы в этом тесте позволяют дифференцировать антидепрессанты, не влияющие на вставания, и холинолитики, стимулирующие их [9].

Методики, применявшиеся в данной работе, повторно использовались в предыдущих работах нашей лаборатории и описывались в соответствующих публикациях [3, 8, 9].

Антагонизм с резерпином и резерпиноподобным препаратом Ро 4-1284 оценивали на мышах и крысах по тестам торможения локомоции, птоза, гипотермии, диареи и характерной позы со «сгорбленной спиной» [3, 8, 9]. В табл. 2 приведены данные только по гипотермии и птозу, поскольку эти симптомы действия резерпина и Ро 4-1284 наиболее постоянно и сильно уменьшались препаратами I—III, как и антидепрессантами.

Групповая токсичность фенамина определялась на группах из 10 мышей-самцов в методических условиях, описанных ранее [9].

Для оценки транквилизирующего компонента действия препаратов исследовали их влияние на локомоцию — в электронном интеграторе [1], на вертикальный компонент ориентировочной реакции (вставания) — визуально с подсчетом вставаний за 3 мин [9], на ректальную температуру — электротермометром ТСМ-2 при введении термистора в прямую кишку на глубину 1,5 см.



## Результаты и их обсуждение

**Острая токсичность** (табл. 1) всех «разомкнутых» препаратов близка к токсичности имипрамина и промазина. Имеется определенная тенденция повышения токсичности с увеличением степени неплоскости молекулы — как в группе I—III, так и в группе IV—VI. Молекулы, обладающие возможностью принимать наиболее плоскую конфигурацию (I — среди производных диаминопропана и IV — среди амидов диэтиламинопропионовой кислоты), имеют наименьшую токсичность (табл. 1).

Острая токсичность препаратов

Таблица 1

Препараты (внутрибрюшинно)	ЛД <sub>50</sub> мг/кг (с доверительными границами)
Имипрамин	150 (137—160)
Промазин	168 (146—171)
I	186 (174—196)
II	136 (129—145)
III	125 (108—137)
IV	222 (208—230)
V	120 (110—130, 8)
VI	100 (87, 6—114)

Сравнение величин ЛД<sub>50</sub> у нескольких препаратов с жестко фиксированной пространственной конфигурацией трицикла — например у расположенных в порядке уменьшения копланарности промазина, опипрамола (инсидона) и имипрамина — показывает также тенденцию к повышению токсичности по мере увеличения неплоскости, однако эта тенденция выражена слабее, чем у I—VI.

**Антагонизм с резерпином у мышей** (табл. 2) отчетливо выражен у препаратов I, II и III и отсутствует у IV—VI. Среди препаратов I—III наиболее сильный противорезерпиновый эффект у I, у III он сильнее, чем у II. В опыте № 1 эффект I равносителен эффекту имипра-



мина, а в опыте № 3 I ( $10 \text{ мг/кг}$ ) действует даже быстрее и сильнее имипрамина, оптимальной для его противорезерпинового действия дозы ( $25 \text{ мг/кг}$ ).

Поскольку I—VI оценивались в процедуре (введение после резерпина), когда не только антидепрессанты, но и холинолитики противодействуют резерпину [8, 9], необходимо отметить, что не обнаружено какой-либо связи между силой холинолитического и противорезерпинового эффектов I—VI, что приближает препараты I—III к антидепрессантам. Так, IV значительно сильнее I по холинолитическому действию (табл. 4), однако он лишен противорезерпинового действия. У III холинолитическое действие не обнаружено вовсе (табл. 4), в то же время он в этих же дозах и даже в значительно меньшей дозе обладает противорезерпиновым действием (табл. 2).

**Антагонизм с резерпиноподобным препаратом Ро 4-1284 у крыс.** Что противорезерпиновое действие I—III не связано с их холинолитическими свойствами, особенно четко выявляется в опытах с Ро 4-1284 (табл. 2). Как показали многочисленные опыты, выполненные в нашем отделе с этим препаратом (а также с тетрабеназином и резерпином) на крысах, холинолитики даже в больших дозах ( $40\text{—}60 \text{ мг/кг}$ ) не уменьшают симптомы резерпинового синдрома: птоз, гипотермию и др. В то же время в опытах на мышах многие холинолитики противодействуют эффектам резерпина [8], а некоторые из них (атропин и скополамин) иногда и гипотермическому эффекту тетрабеназина и Ро 4-1284. Эксперименты с Ро 4-1284 на крысах, как и наблюдения с резерпином на мышах, показывают, что нет связи между холинолитическим и противорезерпиновым действием I—IV. По антагонизму с Ро 4-1284 препараты располагаются в порядке убывания силы их действия (табл. 2): I, II, III и IV, а по холинолитическому действию (табл. 4) IV превосходит I (II и III в противорезерпиновых дозах его не оказывают). На мышах I, II и III ( $20 \text{ мг/кг}$  и неактивная у крыс доза  $10 \text{ мг/кг}$ ) уменьшали гипотермию, вызванную Ро 4-1284, а IV—VI не влияли на нее.

В свете изложенного выше, совпадение того, что I сильнее, причем намного, II и III как по холинолити-



Антагонизм с резерпином у мышей и резерпиноподобным  
препаратом Ро 4-1284 у крыс

Препараты—внутри- брюшинно, через 2 ч после резерпина	Доза в мг/кг	Эффекты резерпина (2,5 мг кг, внутрибрюшинно) через 4 ч после его введения	
		гипотермия $\Delta t^{\circ}\text{C}$	птоз, баллы

## Опыт № 1

Дистил. вода	—	$6,01 \pm 0,51$	4,0
Имипрамин	25	$3,77 \pm 0,4^{***}$	3,0*
I	38	$3,6 \pm 0,3^{***}$	3,3*
II	28	$6,47 \pm 0,3$	4,0
III	25	$4,4 \pm 0,4^{*}$	4,0

## Опыт № 2

Дистил. вода	—	$6,0 \pm 0,6$	3,1
Имипрамин	25	$5,9 \pm 0,3$	3,7
IV	40	$7,1 \pm 0,4$	3,5
V	24	$4,5 \pm 0,6$	4,0
VI	20	$4,7 \pm 0,2$	3,4

## Опыт № 3 (через 5 ч после резерпина)

Дистил. вода	—	$4,2 \pm 0,5$	4,0
Имипрамин	25	$3,5 \pm 0,4$	3,0*
I	10	$1,4 \pm 0,6^{***}$	3,1*
II	6	$3,3 \pm 0,3$	3,2*
III	6	$2,1 \pm 0,3^{**}$	3,9

## Опыт № 3 (через 6 ч после резерпина)

Дистил. вода	—	$6,5 \pm 0,17$	4,0
Имипрамин	25	$3,4 \pm 1,0^{**}$	3,9
I	10	$3,1 \pm 0,5^{***}$	3,7
II	6	$4,7 \pm 0,6^{**}$	4,0
III	6	$4,4 \pm 0,6^{**}$	3,5



Продолжение

Таблица 2

Препарат внутри- брюшинно за 1 ч до Ро 4-1284	Доза в мг/кг	Эффекты Ро 4-1284 (20 мг/кг, внутрибрюшинно) через 1 ч после его введения	
		гипотермия $\Delta t^{\circ}\text{C}$	птоз, баллы
Дистил. вода	—	$-2,18 \pm 0,48$	3,4
I	20	$+1,7 \pm 0,63^{***}$	3,2
II	20	$+1,0 \pm 0,18^{***}$	3,6
III	20	$+0,2 \pm 0,39^{**}$	3,8
IV	20	$-0,6 \pm 0,22^{**}$	3,2
V	20	$-3,18 \pm 0,45$	3,8
VI	20	$-1,1 \pm 0,39$	3,8

Примечание. В опытах на мышах все показатели — средние  $\pm$  станд. ошибка для групп из 7 животных, на крысах — для групп из 5 крыс. Использование в другом опыте на крысах всех препаратов в дозе 10 мг/кг показало отсутствие антагонизма с Ро 4-1284.

\*  $p < 0,05$ .

\*\*  $p < 0,01$ .

\*\*\*  $p < 0,001$ .

ческому действию, так и по противорезерпиновому (несколько), представляется случайным.

Из литературы известно [4], что I оказывает типичный для наиболее сильных трициклических антидепрессантов эффект — он извращает в дозах 30 и 60 мг/кг седативное действие Ро 4-1284.

Совокупность приведенных выше данных показывает, что I и в меньшей мере II и III обладают противорезерпиновым действием, сходным с действием антидепрессантов. С увеличением пространственных затруднений и увеличением вероятности неплоской конфигурации молекул противорезерпиновое действие, характерное для антидепрессантов, не усиливается, а ослабевает.

**Антагонизм с фенамином** (таб. 3), проявившийся уменьшением групповой токсичности фенамина, у препаратов I—III значительный. Препараты IV—VI не-



активны. Последнее обстоятельство неожиданно, как пропионильные производные иминодибензилта хлорфенотиазина (например, ИПК-16 и хлорацетат), близкие к IV—VI по характеру активности, в частности по холинолитическому действию, значительно повышают

Таблица 3

Антагонизм с фенамином (уменьшение групповой токсичности фенамина)

Препараты (внутри- брюшинно за 30 мин до фенамина в дозе 20 мг/кг)	Доза в мг/кг	Количество мышей		Леталь- ность %	p <
		всего	из них погибло		
Дистил. вода	—	40	31	77,5	
Аминазин	1	10	0	0	0,001
I	10	30	7	23,3	0,001
"	50	10	2	20	0,01
II	10	10	4	40	0,05
"	40	10	5	50	нд*
III	10	20	2	10	0,01
"	50	10	5	50	нд
Дистил. вода	—	10	6	60	
IV	70	10	8	80	нд
V	40	10	4	40	нд
VI	30	10	4	40	нд

\* Недостоверно.

групповую токсичность фенамина [3]. Примечательно, что I обладает сильным противопенаминовым эффектом даже в малой дозе 10 мг/кг (примерно 5,5% ЛД<sub>50</sub>), тогда как в наших опытах имипрамин уменьшал групповую токсичность фенамина только в дозах больше 50 мг/кг (33% ЛД<sub>50</sub>), амитриптилин, значительно превосходящий имипрамин по транквилизирующему действию, — начиная с доз 12—15 мг/кг (16—20% ЛД<sub>50</sub>).

II и III в дозе 10 мг/кг (примерно 7—8% ЛД<sub>50</sub>) также достоверно уменьшали групповую токсичность фе-



намина. Почему более высокая доза II и III (40 и 50 мг/кг) слабее защищает от групповой токсичности, чем меньшая (10 мг/кг), непонятно. Малое число наблюдений с большими дозами II и III требует повторения опытов и более подробного сравнения активности различных доз II и III в широком диапазоне. Аминазин, взятый в опыт как один из нейролептиков, защищает от групповой токсичности фенамина значительно сильнее, чем I—III.

Столь сильное противопенаминоное действие I—III в тесте групповой токсичности фенамина сближает эти препараты с нейролептиками и показывает, что I—III обладают более сильным транквилизирующим действием, чем типичные антидепрессанты имипрамин и амитриптилин.

**Антагонизм с ареколином** (табл. 4) наиболее отчетливо выражен у препаратов IV и в меньшей мере у I. Это центральное М-холинолитическое действие у IV и I слабее, чем у атропина, использованного в качестве эталона холинолитика.

Выразительно резкое отличие I от II и III и IV от V и VI: холинолитическое действие «западает» при переходе от плоской к неплоской конфигурации молекул. Возможно, что более высокие дозы II и III, V и VI и обладают антагонизмом с ареколином, но и в таком случае различие между I и II, III, как и между IV и V, VI, весьма значительно.

**Ориентировочную локомоцию мышей** (табл. 5) препараты I, II и III угнетали довольно сильно, а IV—VI весьма незначительно. Такое различие сходно с тем, которое наблюдалось и при сравнении пропильных и пропионильных производных иминодибензила [3]. Из производных диметиламинопропила (I—III) наиболее значительным тормозящим эффектом обладал I, который по силе этого действия близок к аминазину, но отличается от него более быстрым и кратковременным эффектом.

Сходное действие I (20 мг/кг) и аминазина (10 мг/кг) во втором опыте (табл. 5) обусловлено тем, что локомоция оценивалась через 15 мин после введения препаратов. Если же регистрировать ее на высоте действия аминазина (через 1—2 ч после введения), угнетающий эффект его намного превосходит таковой I. Различие



Антагонизм с ареколином

Препараты (внутрибрюшинно за 30 мин до ареколина)	Доза в мг/кг	Количество мышей		Интенсивность тремора	
		всего	с тремором	абсолютные показания счетчика Ср±ст. ошибка	P
Дистил. вода	—	15	15	509,0±51,9	
Атропин	25	15	0	209,8±22,0*	0,001
I	38	15	13	189,8±31,1	0,01
II	28	15	15	474,4±28,0	нд
III	25	15	15	478,4±39,2	нд
Дистил. вода	—	15	14	291,8±54,0	
Атропин	12,5	15	0	116,8±27,4*	0,05
I	40	15	15	120,8±24,7	0,05
III	25	15	15	196,4±38,0	нд
IV	40	15	6	64,8±21,7	0,001
Дистил. вода	—	15	15	307,0±41,9	
Атропин	25	15	12	54,6±15,8	0,001
IV	70	15	0	19,2±9,6	0,001
V	40	15	15	247,2±29,4	нд
VI	30	15	15	294,2±31,1	нд

\* В этих двух опытах частично восстанавливалась нормальная локомоция (обычно отсутствующая и в период тремора и при его снятии), что вызвало увеличение показаний счетчика.

между I и аминазином состоит и в том, что I тормозит локомоцию в дозах, которые не вызывают видимого угнетения животных и расслабления тонуса мышц, в то время как аминазин подавляет локомоцию параллельно его общему угнетающему действию. Важно отметить, что I и III тормозят локомоцию даже в такой малой дозе, как 1 и 2 мг/кг (примерно 1% ЛД<sub>50</sub>), что совпадает с пороговыми дозами аминазина и промазина (1% ЛД<sub>50</sub>) и в несколько раз меньше пороговых доз антидепрессантов имипрамина (25—30% ЛД<sub>50</sub>) и амитриптилина (15—20% ЛД<sub>50</sub>).



Таблица 5

Влияние препаратов на ориентировочную локомоцию мышей

Препарат (внутрибрюшинно)	Доза в мг/кг	Локомоция через 15 мин после введения препаратов	
		абсолютные показания счетчика за 10 мин	p <
Дистил. вода	—	158,5 ± 13,4	
I	62	13,2 ± 0,7	0,001
II	45	99,4 ± 22,1	0,01
III	42	18,6 ± 4,0	0,001
IV	70	83,6 ± 12,1	0,01
Дистил. вода	—	160,5 ± 30,2	
Аминазин	10	77,0 ± 19,0	0,05
I	20	88,2 ± 27,7	0,05
II	14	141,3 ± 12,2	нд*
III	12	158,4 ± 16,4	нд
Дистил. вода	—	220,4 ± 20,1	
I	2	131,1 ± 18,8	0,01
II	1	174,8 ± 19,0	нд
III	1	137,0 ± 24,2	нд
IV	2	193,2 ± 10,7	нд
Дистил. вода	—	490,7 ± 50,2	
Тримепримин	5	460,8 ± 31,1	нд
"	30	232,6 ± 17,2	0,01
IV	70	370,4 ± 14,2	0,05
V	40	401,8 ± 33,2	нд
VI	30	345,7 ± 41,1	нд

Примечание. В таблице приведены средние значения для 5 групп по 3 мыши-самца в каждой.

\* Недостоверно.



Вертикальный компонент ориентировочной двигательной реакции у крыс (табл. 6) не изменялся. Так как IV и I обладают значительным центральным М-холинолитическим эффектом, можно было предположить, что они, подобно холинолитикам [9], будут активны.

Таблица 6

Влияние препаратов на вертикальный компонент ориентировочной двигательной реакции крыс

Препараты (внутрибрюшинно)	Доза в мг/кг	Число вставаний за 3 мин		
		до	через 30 мин после препа- рата	$\Delta$
Дистил. вода	—	1,2	0,76	—0,4
Имипрамин	15	0,8	0,6	—0,2
Амизил	15	0,6	15,4	+14,9*
Атропин	17	0,4	17,4	+17,0*
I	11	0,8	1,6	+0,8
II	13	1,4	0,6	—0,8
III	13	1,2	1,0	—0,2
IV	13	0,2	0,8	+0,6
V	13	0,5	0,5	0
VI	17	0,4	0,4	0
ИПК-16	16	0,8	1,2	+0,4
ИПК-17	15	1,2	1,2	0
ИПК-18	15	1,0	0,8	—0,2

\*  $p < 0,001$ .

Примечание. Группы крыс по 5 животных. Цифры — среднее число вставаний группы.

ровать вставания. Однако оказалось, что они, как и ИПК-16, 17 и 18 (также обладающие значительным холинолитическим действием), не активируют вставания.

В этом они сходны с типичными антидепрессантами [9]. С увеличением доз I—VI происходит торможение вставаний, несмотря на возрастание силы холинолитического действия. При этом происходит перекрывание



транквилизирующим действием препаратов их потенциальной возможности активировать вставания за счет холинолитического эффекта. Так же происходит при повышении доз типичных антидепрессантов.

Таблица 7

Влияние на температуру тела мышей

Препараты (внутрибрюшинно)	Доза в мг/кг	Изменение температуры		
		через 1 ч	p <	
			с 1-м	со 2-м
Дистил. вода	—	$+0,26 \pm 0,37$		
I	60	$-5,98 \pm 0,64$	0,001	
II	47	$+1,07 \pm 0,67$	нд*	0,001
III	40	$-4,12 \pm 0,28$	0,001	0,05
Дистил. вода	—	$-1,36 \pm 0,41$		
IV	70	$-1,53 \pm 0,27$	нд	
V	40	$-0,86 \pm 0,32$	нд	
VI	30	$-1,25 \pm 0,38$	нд	

Примечание. Группы по 6 мышей-самок.

\* Недостоверно.

Гипотермическое действие (табл. 7) выражено только у I и III. Отсутствие гипотермического эффекта у диэтиламинопропионильных производных (IV—VI) сближает их с производными хлорфенотиазина (хлорацизин) и в меньшей мере — иминодибензила (ИПК-16).

В связи с проводимым сравнением препаратов внутри группы I—III важно отметить, что III значительно превосходит II по гипотермическому эффекту.

### Заключение

Исследованные производные 1,1-диметилдиаминопропана (I—III) обладают фармакологическими эффектами, характерными для антидепрессантов (антагонизм с резерпином и резерпиноподобным препаратом Ро



4-1284) и для транквилизаторов (антагонизм с фен. ном, торможение локомоции и гипотермия). Способны в малых дозах защищать от групповой токсичности фенамина сближает I—III с нейролептиками (большинство транквилизаторами).

Исследованные амиды диэтиламинопропионовой кислоты (IV—VI) оказались крайне малоактивными. Препарат IV, составляющий исключение в отношении центральной М-холинолитической активности, оказывал лишь очень слабое действие против Ро 4-1284 у крыс. Возможно, что пропионильные производные очень быстро метаболизируются в организме мышей и крыс, что препятствует созданию действенных концентраций в крови и тканях. Пропионильные производные иминодибензила и фенотиазина отличаются от соответствующих пропиловых производных значительно менее продолжительным действием у мышей.

Среди препаратов I—III наиболее активным во всех тестах был I. Вопреки ожиданиям, III в большинстве тестов (антагонизм с резерпином и фенамином, торможение локомоции и гипотермия) оказался значительно более активным по сравнению с II (рис. 2).

Итак, препараты располагаются в порядке ослабления у них всех исследованных эффектов так: I—III—II. Если это уменьшение активности связано с возрастанием некопланарности (степени пространственных затруднений) молекул, то следует признать, что молекула II имеет более неплоскую конфигурацию, чем III. На моделях Стюарта продемонстрировать это различие трудно, так как обе молекулы (II и III) имеют примерно одинаковые пространственные затруднения при произвольном вращении колец. Однако в этих молекулах отсутствует жесткая фиксация их колец, поэтому, вероятно (и модели Стюарта этому не противоречат), молекула III существует чаще всего в максимально возможной для нее плоской конфигурации, в то время как II—в максимально неплоской. Наибольшая активность I предполагает, что из всех возможных положений колец ее молекулы чаще всего реализуется плоское (рис. 2).

Таким образом, по мере уменьшения планарности молекул I—III происходит ослабление почти всех их

фарм  
рующ  
До  
ные,  
цикли  
ствен  
между  
соедин  
клоген  
фикса  
перехо  
(напр  
ослабе  
пресс  
стает.  
препар  
есть ч  
предпо  
[5, 7,  
цикли  
ослабл  
тическ  
депрес  
усилен  
зано  
с тем,  
ский и  
в реци  
уменьш  
действи  
сравни  
Наи  
I, если  
бее эта  
зерпино  
слабее  
с фенам  
между  
При  
в «амби  
«нейрол  
низкая



фармакологических эффектов, но особенно транквилизирующих.

Допустимо ли использовать фармакологические данные, полученные при исследовании «разомкнутых трициклических» соединений с нефиксированным пространственным положением колец, для объяснения связи между строением и действием в ряду трициклических соединений (фенотиазинов, иминодибензилов, дибензциклогептадиенов, иминостильбенов и др.) с жесткой фиксацией колец? Скорее всего, нельзя, так как при переходе от более плоских молекул к менее плоским (например от иминостильбенов к иминодибензилам) ослабевает только транквилизирующее, но не антидепрессивное действие. Последнее даже отчетливо нарастает. Если же между исследованными в этой работе препаратами I, II, III и трициклическими препаратами есть что-то общее и их можно сравнивать, то можно предположить, что, вопреки существующему мнению [5, 7, 10, 11], с увеличением степени неплоскости трициклических молекул наиболее непосредственно связано ослабление транквилизирующих (в том числе нейролептических) эффектов, но не появление или усиление антидепрессивных. Происходящее же в действительности усиление антидепрессивных эффектов может быть связано не прямо с изменением стереоконфигурации, а с тем, что у трициклических соединений нейролептический и антидепрессивный эффекты находятся почти в реципрокных отношениях [7], поэтому одного лишь уменьшения нейролептического (транквилизирующего) действия достаточно, чтобы антидепрессивное стало сравнительно больше.

Наиболее активный из исследованных препаратов — I, если сравнивать по пороговым дозам, в 4—5 раз слабее эталонных антидепрессантов по антагонизму с резерпином и Ro 4-1284 и примерно во столько же раз слабее нейролептиков (аминазина) по антагонизму с фенамином. Однако в более высоких дозах различия между препаратами значительно сглаживаются.

Примечательная особенность препарата I, состоящая в «амбивалентности» (сочетание «антидепрессивной» и «нейролептической» активности на животных), и его низкая токсичность позволяют рассматривать его как


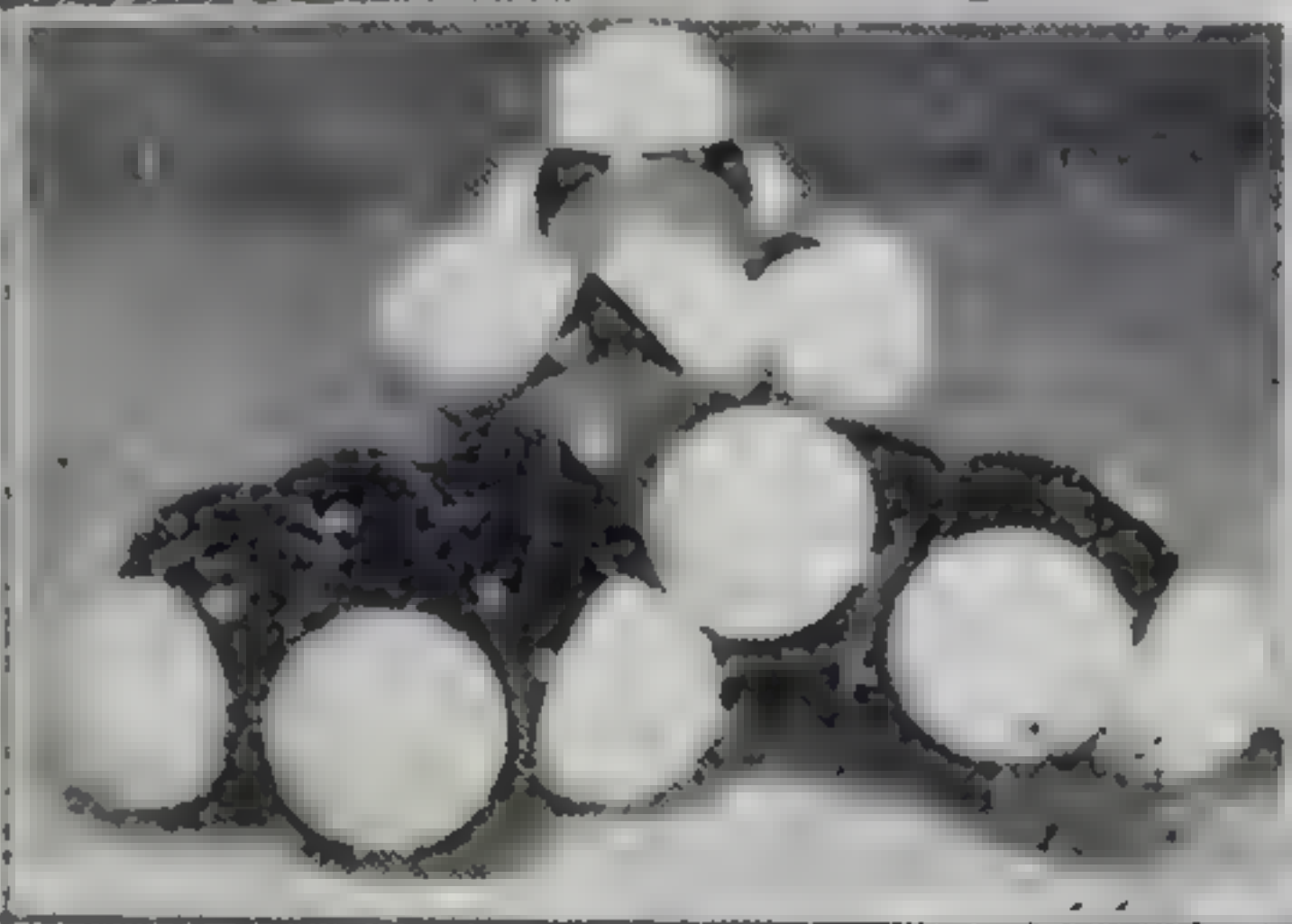
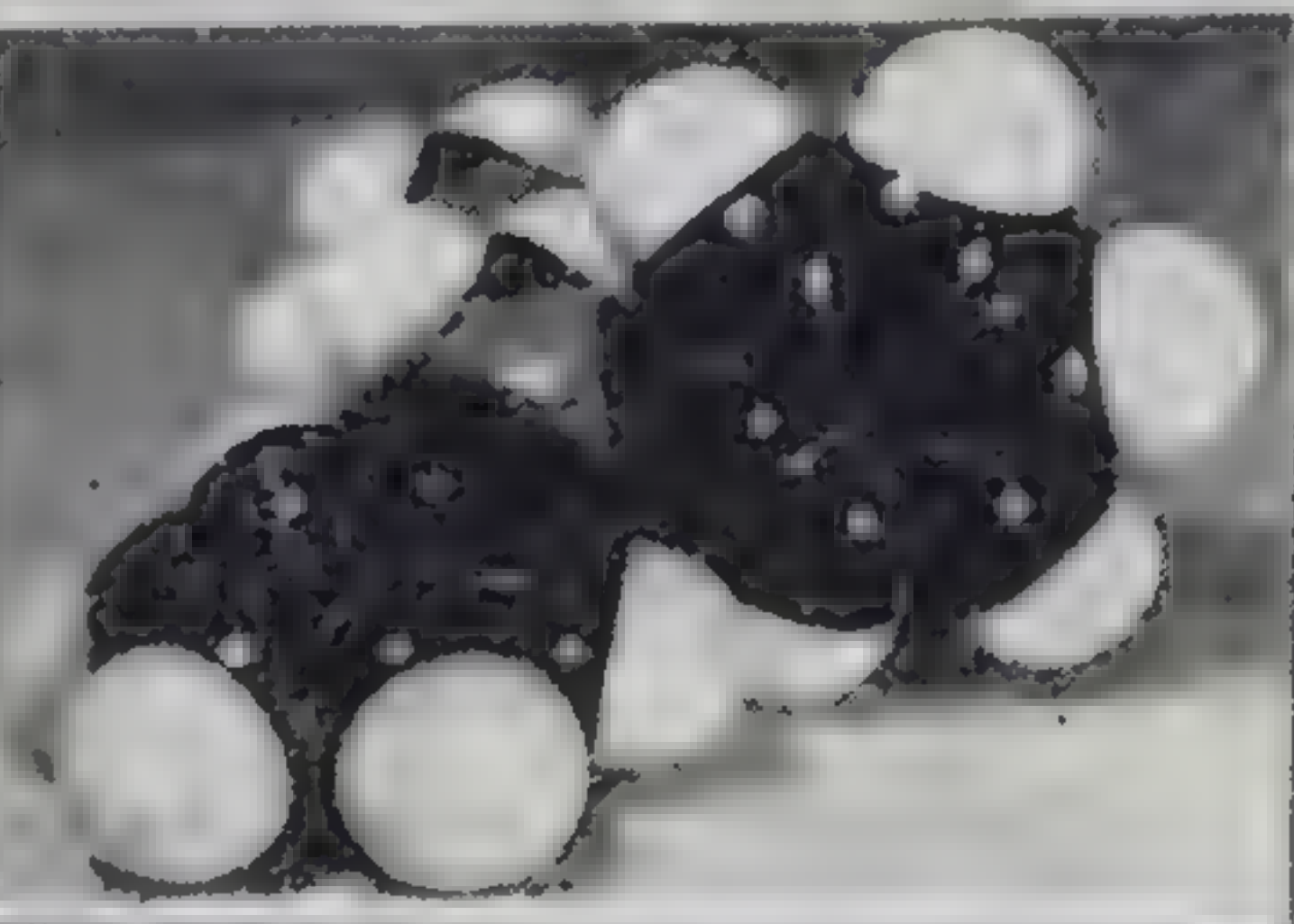

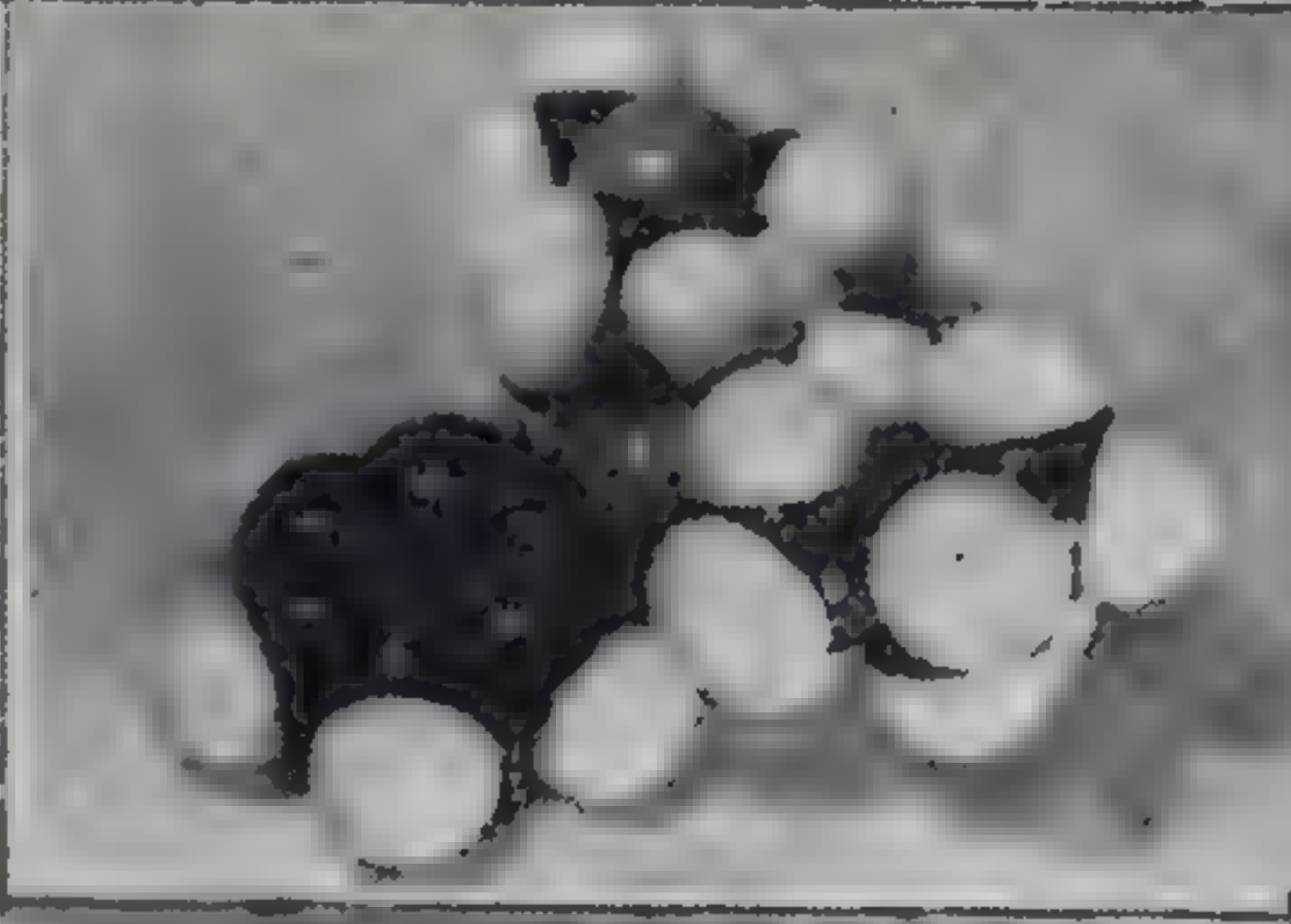
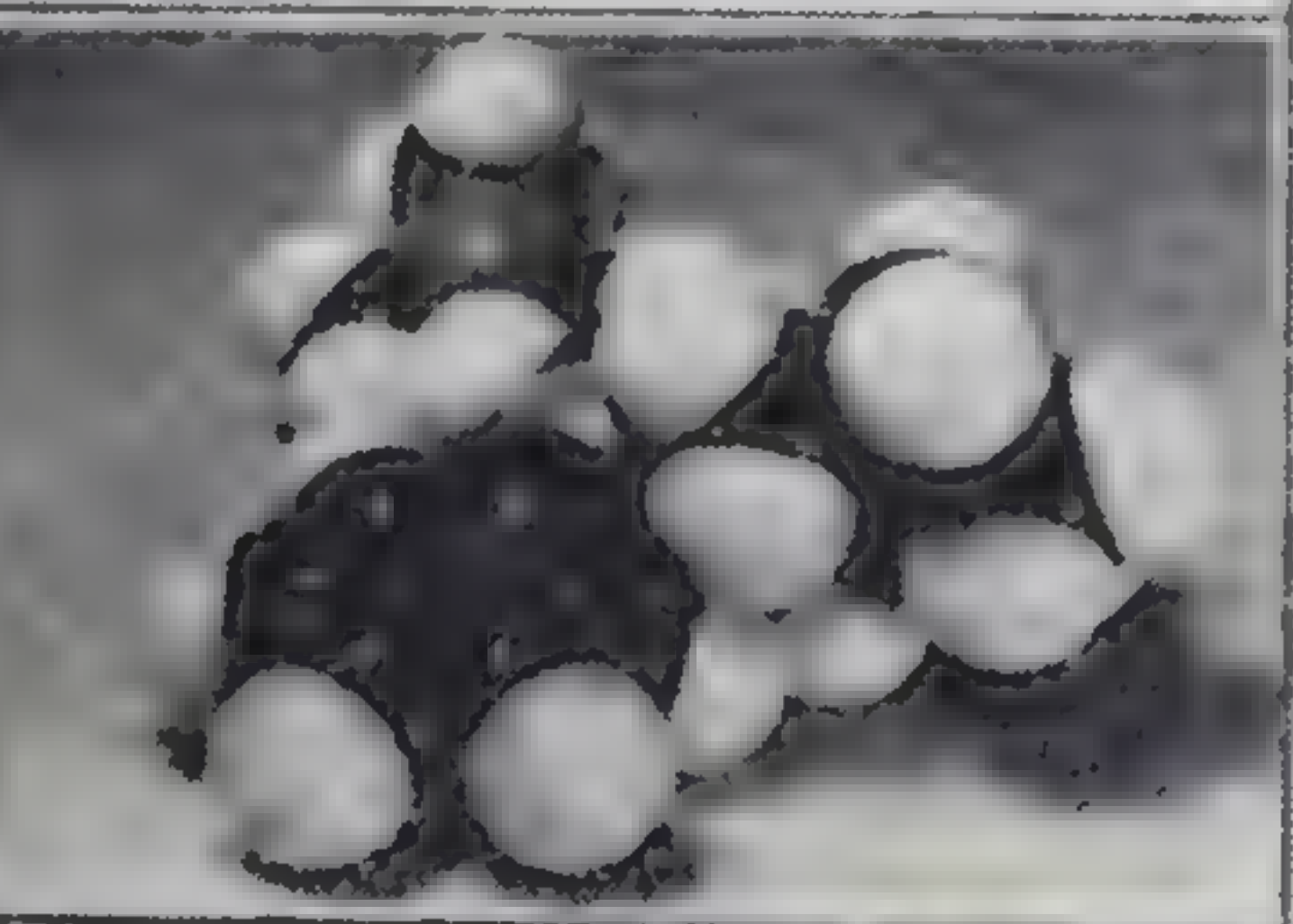
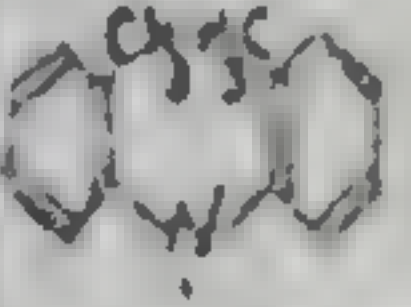
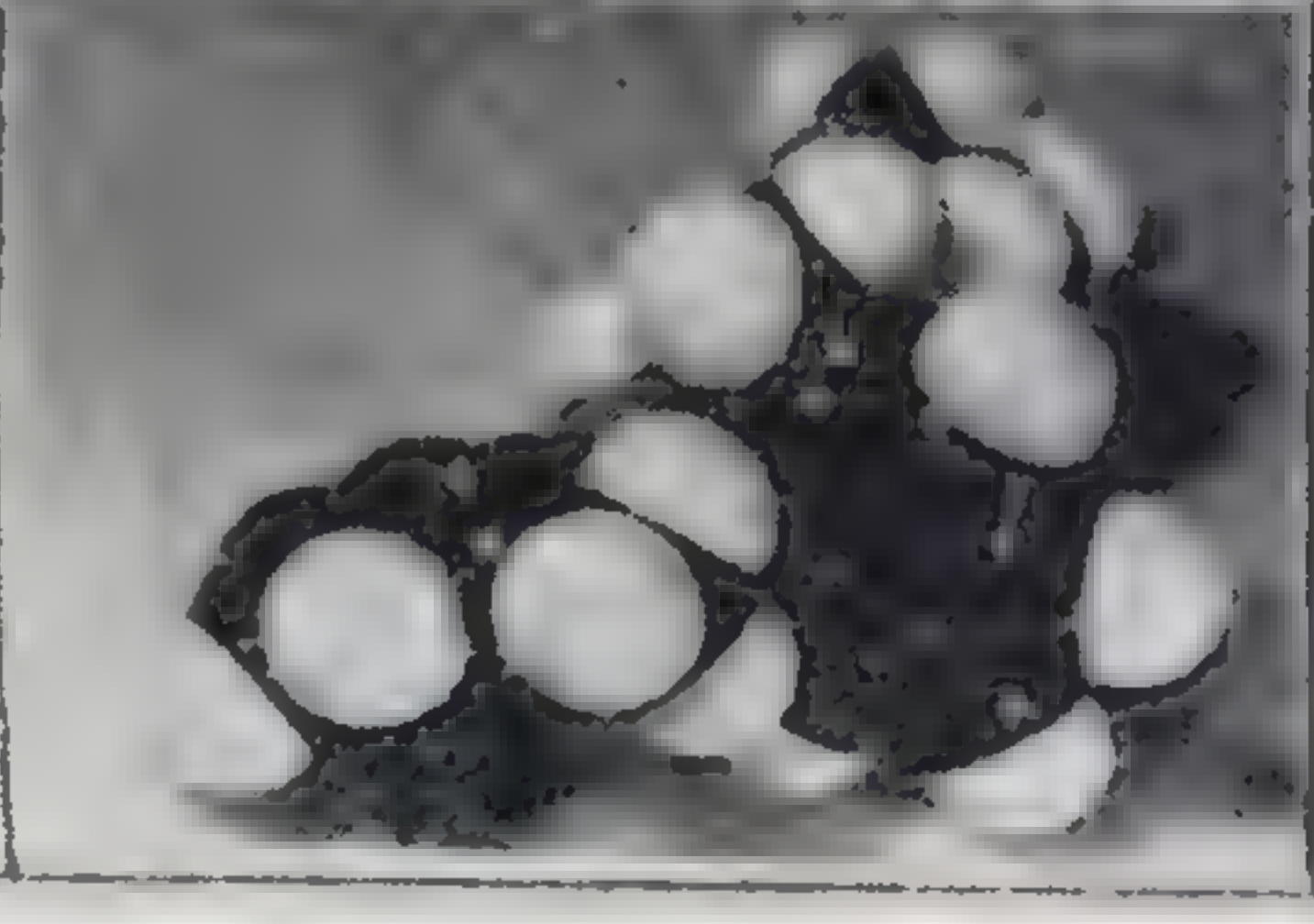
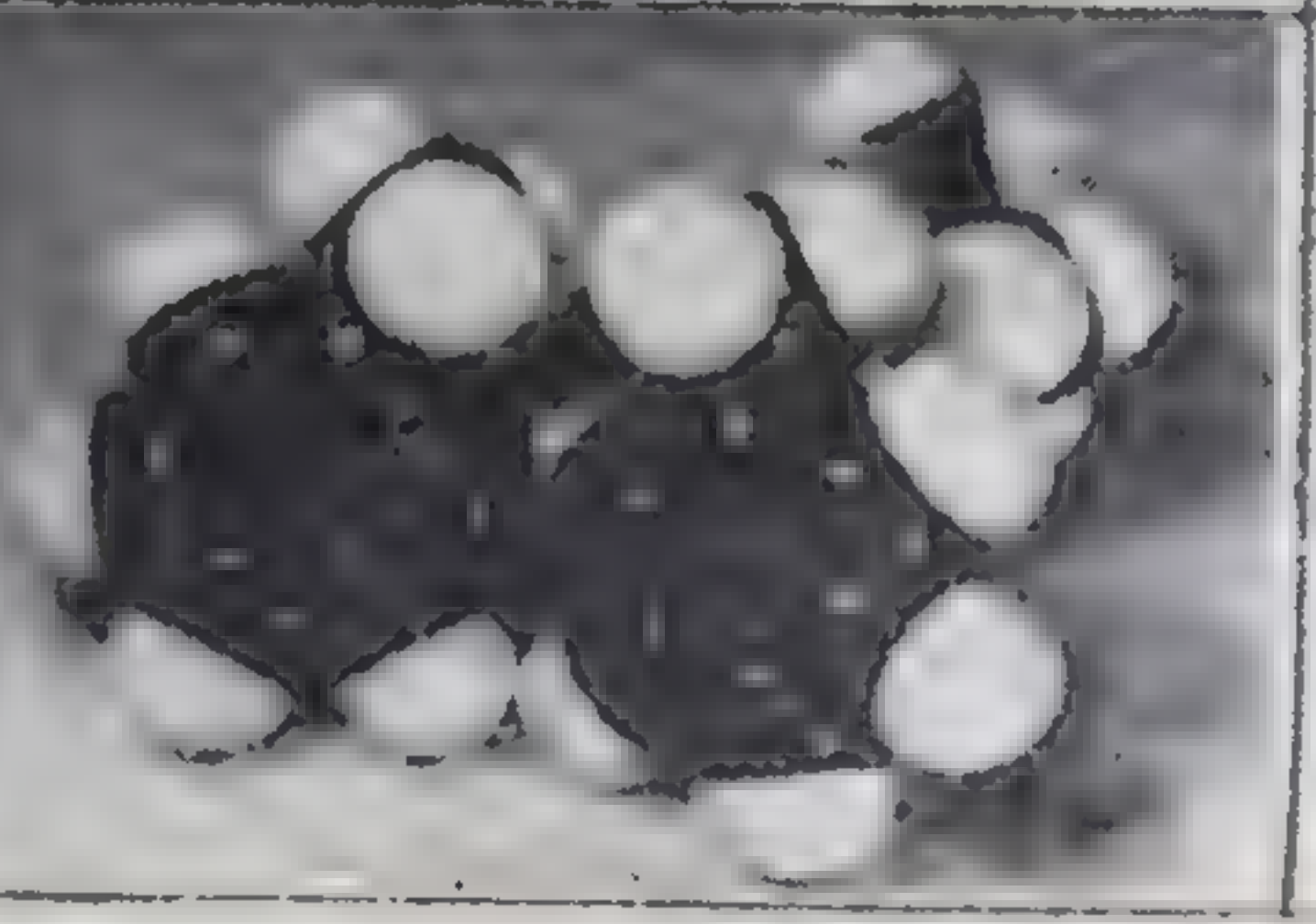


№	ФОРМУЛА	ПРОСТРАНСТВЕННАЯ МОДЕЛЬ (2 ПОЛОЖЕНИЯ)		
		ПЛОСКОЕ	НЕПЛОСКОЕ	
I	 <chem>CN(C)CCC</chem>			▼ ▼ ▼ ▼ ▼
II	 <chem>CN(C)CCN1CCCC1</chem>			▼ 0 ▼ 0 ▼
III	 <chem>CN(C)CCN1CCCC1</chem>			▼ ▼ ▼ 0 ▼

IV	 <chem>CCN(CC)CCN1CCCC1</chem>			▼ 0 0 ▼ ▼
V	 <chem>CCN(CC)CCN1CCCC1</chem>	— **		▼ 0 0 0 0
VI	 <chem>CCN(CC)CCN1CCCC1</chem>	— **		▼ 0 0 0 0

Рис. 2. Структурные формулы, пространственные модели (Стюарта) и фармакологическая активность исследованных препаратов.  
Обозначения: те же, что и к рис. 1.



№	ФОРМУЛА	ПРОСТРАНСТВЕННАЯ МОДЕЛЬ (2 ПОЛОЖЕНИЯ)		ДИМЕРИЗАЦИЯ				
		ПЛОСКОЕ	НЕПЛОСКОЕ	1	2	3	4	5
I	 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$			▼	▼	▼	▼	▼
II	 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$			▼	0	▼	0	▼
III	 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$			▼	▼	▼	0	▼





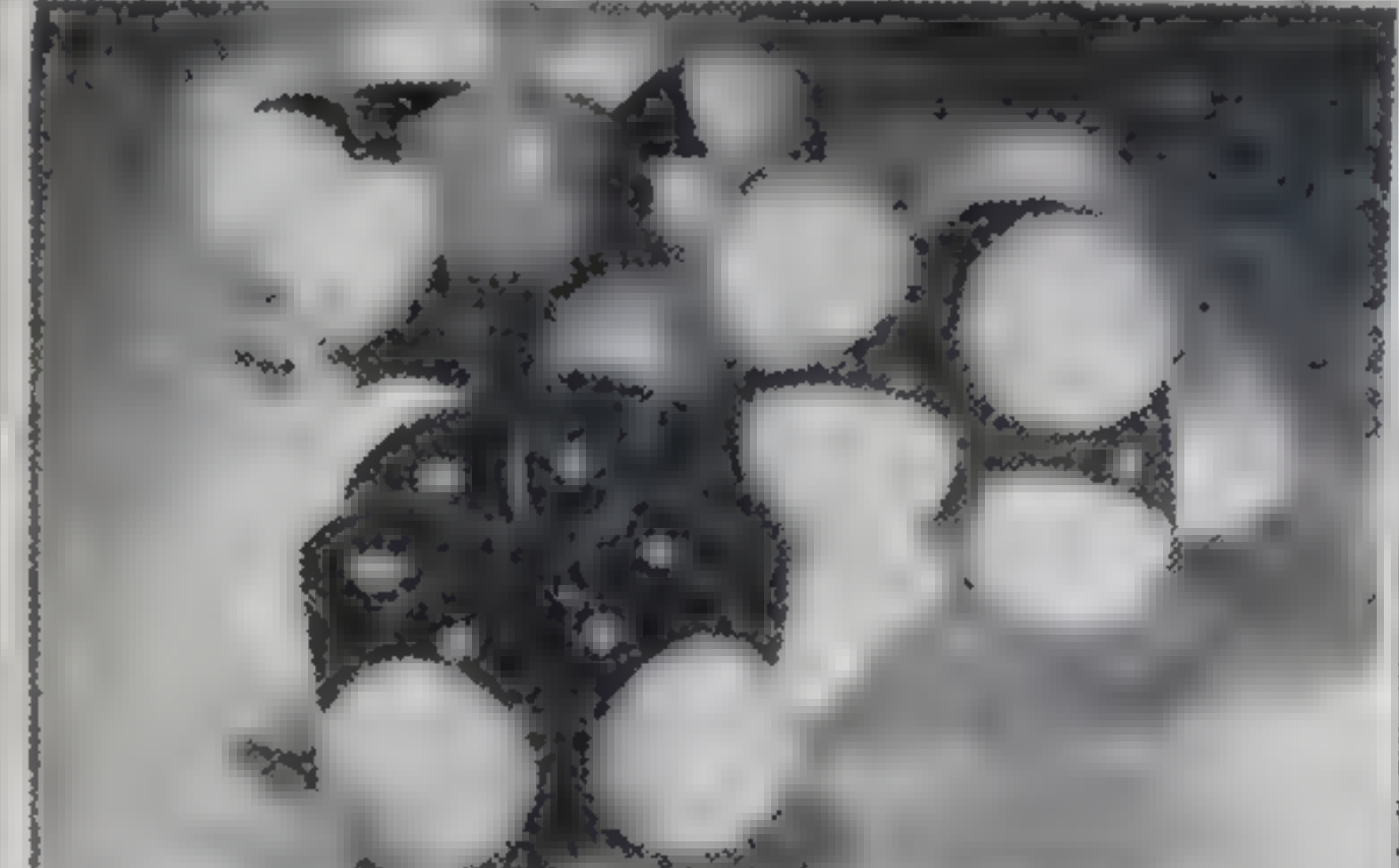
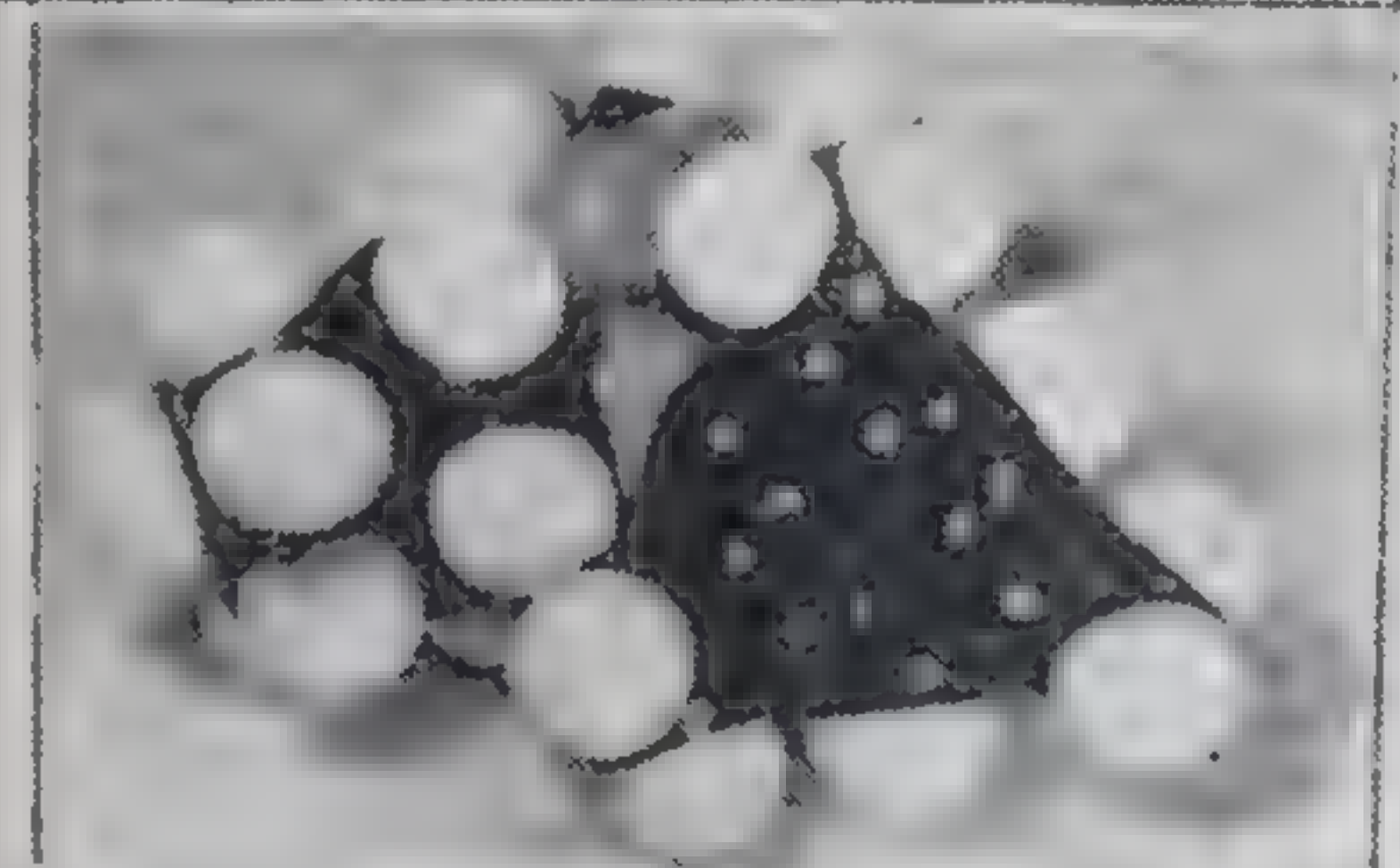
IV	<chem>CCN(CC)C(=O)c1ccccc1</chem>			▼	0	0	▼	▼
V	<chem>CCN(CC)C(=O)c1ccccc1</chem>	<p>— **</p>		▼	0	0	0	0
VI	<chem>CCN(CC)C(=O)c1ccc(C)c(C)c1</chem>	<p>— **</p>		▼	0	0	0	0

Рис. 2. Структурные формулы, пространственные модели (Стюарта) и фармакологическая активность исследованных препаратов.  
Обозначения: те же, что и к рис. 1.



возможный полезный препарат для лечения нетяжелых депрессивных синдромов при шизофрении или нетяжелых форм депрессий, осложненных тревогой, страхом или ажитацией.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Зильберман Н. Е., Лапин И. П. Фармакол. и токсикол., 1965, 5, 495.
2. Лапин И. П. Ж. Всесоюзн. хим. общества им. Д. И. Менделеева, 1964, 9, 4, 438.
3. Лапин И. П. Тр. Ленингр. науч.-исслед. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева, 1966, т. XXXIV, 63.
4. Bickel M. H., Brodie B. B. Int. J. Neuropharmacol., 1964, 3, No. 6, 611.
5. Benthé D., Hippus H., Pöldinger W., Stach K. Arzneimittelforschung, 1964, 14, 6, 486.
6. Häfliger F. Canad. Psychiatr. Ass. J., 1959, 4, Spec. Suppl. S 69.
7. Hippus H. Nordisk Psychiatr. Tidsskrift, 1965, 19, 2, 161.
8. Lapin I. P. In Antidepressant Drugs (Eds. Garattini S. and Dukes M. N. G.), Amsterdam, 1967, 266.
9. Lapin I. P. Psychopharmacologia, 1967, 11, 79.
10. Pöldinger W. Ther. Umschau, 1966, 23, 2, 46.
11. Stach K., Pöldinger W. Progress in Drug Research, 1965, 9, 129.

### COMPARATIVE CENTRAL NEUROTROPIC ACTIVITY OF SOME AMINOPROPYLIC AND AMINOPROPIONYLIC DERIVATIVES OF DIPHENYLAMINE WITH DIFFERENT STEREOCONFIGURATION

*I. P. Lapin, C. A. Eiges, I. Ya. Kvitko*

To study the possible role of stereofactor of tricyclic antidepressants for their pharmacological activity the following compounds were synthesized: derivatives of  $\alpha$ -dimethylaminopropan with diphenylamine (I), phenylcyclohexylamine (II), *o*-ditolyl (III) and derivatives of  $\beta$ -diethylaminopropionic acid with diphenylamine (IV), phenylcyclohexylamine (V), mesidylcyclohexylamine (VI). These compounds can be considered as opened tricycles. They were studied pharmacologically on mice and rats in tests used for both antidepressants and neuroleptics. Imipramine, chloracizine and promazine were used as standards.



Compounds I—III exhibited activity similar to both antidepressants (antagonism to reserpine and Ro 4-1248) and neuroleptics (antagonism to amphetamine, inhibition of locomotion and hypothermia). I was the most active, II — the weakest one. Lowering of all types of pharmacological activity (especially of tranquilizing effects) among I—III is presumably associated with decrease of coplanarity. Perhaps this factor is more responsible just for weakening of sedative actions, but not for enhancement (or even appearance) of «antidepressant-like» effects in a pair promazine-imipramine.

Compounds IV—VI have very low activity. The most active IV exhibited strong antagonism to arecoline in mice and moderate antagonism to Ro 4-1284 in rats.

The possible role of stereoconfiguration for various pharmacological effects of tricyclic antidepressants and neuroleptics is discussed.



## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ СОЕДИНЕНИЙ, БЛИЗКИХ ПО СТРОЕНИЮ К ДАМИЛЕНУ (АМИТРИПТИЛИНУ)

*В. В. Виноградов и С. С. Крылов*

Лаборатория патофизиологии (заведующий — С. С. Крылов) Инсти-  
тута токсикологии МЗ СССР. Ленинград

Учитывая необходимость поиска новых эффективных антидепрессантов, в лаборатории синтеза лекарственных препаратов Института токсикологии МЗ СССР синтезированы близкие по структуре к дамилену (амитриптилину) 4 соединения [2], фармакологические свойства которых представлены в данном сообщении.

### Результаты опытов

Согласно представлениям ряда авторов, для антидепрессантов группы имипрамина (имипрамин, дамилен и другие) характерно наличие центрального адрено-сенсibiliзирующего и холинолитического действия, а также транквилизирующего действия [3]. В свете этих представлений и были обследованы синтезированные препараты, активность которых сравнивалась с активностью дамилена по минимальной эффективной дозе \*. Кроме того, определялась острая токсичность в опытах на мышах.

1. Влияние на центральные адренореактивные системы оценивалось по способности препаратов изменять

\* В случае обнаружения статистически достоверного эффекта доза препарата уменьшалась в 2 раза.



Таблица 1

## Исследованные препараты


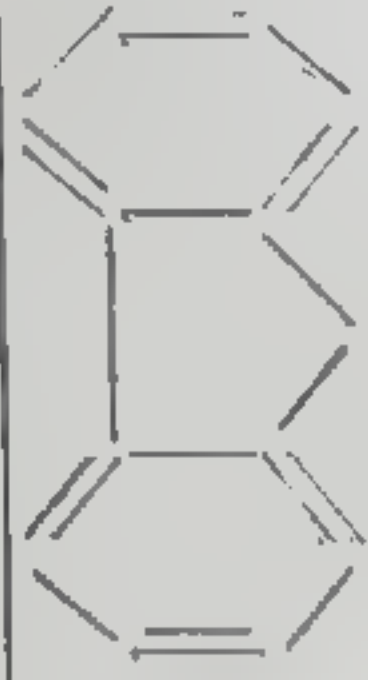
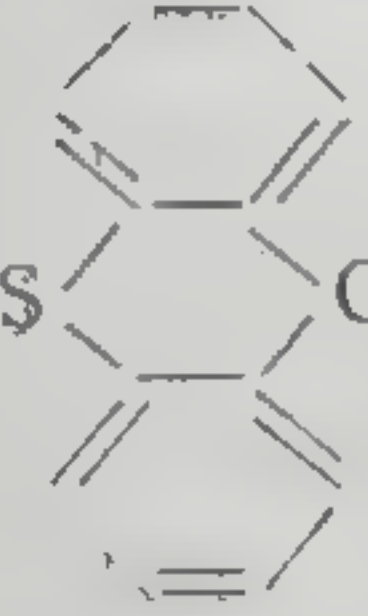


№№ пре- паратов	Химическое строение	Молеку- лярный вес	Темпера- тура плавле- ния в °С
Дамилен	 <chem>C=CCCN(C)C.[Cl-]</chem>	313,5	193.—194
ИТ-546	 <chem>C=CCCN(C)C.[Cl-]</chem>	285,5	205
ИТ-599	 <chem>C=CCCN(C)C.[Cl-]</chem>	317,5	122
ИТ-611	 <chem>C=CCN(C)C.[Cl-]</chem>	300,5	196
ИТ-638	 <chem>C=CC(=O)OCCN(C)C.[Cl-]</chem>	357,5	168



Таблица 2

Влияние исследуемых препаратов на продолжительность  
«фенаминовой стереотипии» у крыс

Препараты внутрибрюшинно в мг/кг	Количество животных	Продолжительность стереотипии в мин $M \pm m$	p
Дамилен			
Контроль	9	$172 \pm 13,2$	
5	9	$171 \pm 10,2$	$>0,5$
10	8	$196 \pm 5,8$	$>0,1$
Контроль	10	$114 \pm 19$	
30	10	$183 \pm 12$	$0,01$
Контроль	7	$135 \pm 3,2$	
50	7	$147 \pm 2,8$	$<0,05$
70	6*		
ИТ-546			
Контроль	8	$165 \pm 19,2$	
1	10	$152 \pm 10,2$	$>0,4$
Контроль	6	$152 \pm 14$	
10	6	$190 \pm 0,9$	$<0,01$
Контроль	6	$152 \pm 14$	
30	4	$132 \pm 17$	$>0,9$
ИТ-599			
Контроль	7	$175,4 \pm 25,5$	
1	7	$184,2 \pm 14,5$	$>0,9$
10	7	$223,4 \pm 9,3$	$>0,1$
Контроль	7	$110 \pm 13,05$	
30	7	0	$<0,001$
ИТ-611			
Контроль	7	$128,6 \pm 21,7$	
1	7	$151,4 \pm 23,5$	$>0,1$
10	7	$185,1 \pm 20,9$	$>0,05$
Контроль	7	$169,4 \pm 5,8$	
30	7	$258 \pm 22,4$	$<0,05$
ИТ-638			
Контроль	7	$150 \pm 13,3$	
1	8	$180 \pm 10,1$	$>0,05$
10	8	$131 \pm 11,5$	$>0,05$
Контроль	7	$137,4 \pm 12,3$	
30	7	$153 \pm 14,6$	$>0,05$

\* В исследуемой дозе большинство крыс принимает боковое положение, у некоторых животных судороги. Последующее введение фенамина нередко приводит к гибели животных.



продолжительность фенаминовой стереотипии у крыс. Опыты проведены на 118 крысах-самках весом 140—220 г, которым за 30 мин до введения фенамина (8—10 мг/кг) вводили исследуемые соединения в дозах 1—50 мг/кг. Контрольные животные получали дистиллированную воду и фенамин. Каждая доза каждого соединения исследовалась на 7—10 животных. Регистрировалась продолжительность стойких стереотипных движений. Результаты опытов обрабатывались по методу Стьюдента (табл. 2).

Установлено, что дамилен (в дозе 30 мг/кг), препараты ИТ-546 (10 мг/кг и ИТ-611 (30 мг/кг) увеличивают продолжительность фенаминовой стереотипии у крыс. Препарат ИТ-599 в дозе 30 мг/кг предупреждает появление стереотипных движений. Препарат ИТ-638 в дозах 1, 10, 30 мг/кг оказался неэффективным.

2. Транквилизирующее действие препаратов оценивалось и по способности влиять на продолжительность снотворного действия гексенала у мышей и изменять ректальную температуру у крыс. Кроме того, изучалось влияние препаратов на токсичность фенамина у сгруппированных мышей.

а) *Влияние препарата на снотворный эффект гексенала* исследовалось на 203 белых мышах весом 16—24 г. Изучаемые соединения в дозах 5—100 мг/кг вводили внутрибрюшинно за 30 мин до гексенала (последний вводили в дозе 80 мг/кг). Контрольной группе мышей вводили дистиллированную воду.

Каждая доза каждого соединения изучалась на 9—10 мышах. Критерием сна служила продолжительность пребывания мышей в боковом положении. Результаты опытов обрабатывались по методу Стьюдента (табл. 3).

Полученные данные свидетельствуют о том, что дамилен, препараты ИТ-546, ИТ-599, ИТ-611 и ИТ-638 увеличивают продолжительность снотворного действия гексенала в дозах 20, 60, 5, 10, 100 мг/кг соответственно.

б) *Изменение ректальной температуры под влиянием исследуемых соединений* определялось на 87 белых кры-

---

\* Все исследованные соединения вводили в водных растворах крысам в объеме 0,1 мл на 100 г веса, а мышам — 0,1 мл на 10 г веса.



Таблица 3

Влияние исследуемых препаратов на продолжительность снотворного действия гексенала у мышей

Препарат и применяемые дозы в мг/кг	Кол-во животных	Продолжительность бокового положения в мин. $M \pm m$	Продолжительность бокового положения в % к контролю	P
Дамилен				
Контроль	10	$32 \pm 7,2$		
10	10	$72 \pm 21$	225	$> 0,05$
Контроль	10	$59 \pm 28,3$		
20	10	$149 \pm 16$	252,5	0,05
Контроль	10	$32 \pm 7,2$		
40	10	$101 \pm 9,1$	316,6	$> 0,001$
ИТ-546				
Контроль	10	$75,9 \pm 17,5$		
30	10	$83,6 \pm 8,8$	101,4	0,7
Контроль	9	$36 \pm 5,1$		
60	10	$66 \pm 5,9$	183,3	$< 0,001$
ИТ-599				
Контроль	10	$43 \pm 5,8$		
5	10	$66 \pm 7$	153,4	$< 0,05$
10	10	$109 \pm 14,3$	253,4	$< 0,001$
ИТ-611				
Контроль	10	$42 \pm 2,2$		
5	8	$79,2 \pm 13,4$	188,3	$> 0,05$
Контроль	10	$35 \pm 3,9$		
30	10	$217 \pm 29$	620	$< 0,001$
10	10	$65 \pm 1$	185	$< 0,001$
ИТ-638				
Контроль	6	$21 \pm 7,47$		
50	10	$50,9 \pm 12,2$	242,3	0,2
Контроль	10	$41,4 \pm 5,3$		
100	10	$82 \pm 9,1$	198,1	0,05



сах весом 140—240 г. Ректальная температура измерялась через каждые 30 мин в течение 2,5—4 ч с момента внутрибрюшинного введения препаратов в дозах 5—70 мг/кг. В качестве контроля служила температура, измеренная у крыс до введения препарата. Температура в помещении поддерживалась на уровне 22°. Результаты опытов обрабатывались по методу Стьюдента и приведены в табл. 4.

Таблица 4

Влияние препаратов на ректальную температуру у крыс

Препараты и применяемые дозы в мг/кг	К-во животных	Температура в °C до введения препарата $M \pm m$	Время максимального эффекта в мин	Температура во время максимального эффекта в °C $M \pm m$	$p <$	Продолжительность гипотермии в часах
Дамилен						
5	6	$38 \pm 0,2$	30	$36,9 \pm 0,4$	0,1	
10	6	$37,8 \pm 0,24$	30	$35,1 \pm 0,3$	0,001	1,5
30	6	$37,2 \pm 0,16$	120	$35 \pm 0,6$	0,01	>2,5
ИТ-546						
10	6	$37,8 \pm 0,22$	60	$37,2 \pm 0,31$	0,05	
20	6	$36,6 \pm 0,1$	60	$35,91 \pm 0,3$	0,05	1
30	6	$36,6 \pm 0,1$	30	$35,5 \pm 0,3$	0,01	0,5
ИТ-599						
2,5	6	$35,3 \pm 0,17$	30	$35,0 \pm 0,1$	0,1	
5	6	$36,6 \pm 0,19$	60	$35,9 \pm 0,12$	0,01	1
10	6	$37,8 \pm 0,051$	30	$36,5 \pm 0,4$	0,01	1
ИТ-611						
10	6	$37,3 \pm 0,17$	30	$36,7 \pm 0,35$	0,2	
20	6	$37,8 \pm 0,33$	30	$36,5 \pm 0,2$	0,01	0,5
30	6	$36,23 \pm 0,013$	30	$34,75 \pm 0,14$	0,001	0,5
ИТ-638						
35	7	$35,7 \pm 0,24$	30	$34,9 \pm 0,24$	0,1	
70	7	$35,8 \pm 0,23$	30	$33,0 \pm 0,38$	0,001	1

Установлено, что препарат ИТ-599, уже начиная с дозы 5 мг/кг, уменьшал ректальную температуру, в то время как дамилен, препараты ИТ-546, ИТ-611 и ИТ-638 оказались эффективными в дозах 10, 20, 20 и 70 мг/кг соответственно.



Таблица 5

Влияние препаратов на токсичность фенамина у сгруппированных мышей

Фенамин	Исследуемые препараты	Комнатная температура в °С	Количество животных	Летальность (в %)	p
мг/кг (подкожно)					
	Дамилен				
10	—	19	30	40 ± 8,95	<0,02
10	1		30	70 ± 8,37	
15	—	16	20	30 ± 9,5	0,05
15	2		20	60 ± 11	
10	—	19	30	40 ± 8,95	
10	10		30	20 ± 8,95	
25	—	16	30	53 ± 9	
25	20		30	23 ± 7,7	
	ИТ-546				
10	—	20	20	80 ± 9	>0,7
10	1		20	75 ± 9,8	
10	10		20	95 ± 4,78	>0,1
25	—	16	20	25 ± 9,7	>0,5
25	50		30	46,6 ± 8,6	
10	—	20	20	80 ± 8,95	0,001
10	100		20	25 ± 9,68	
	ИТ-599				
15	—	16	30	46,6 ± 8,61	0,5
15	0,1		10	40 ± 15,5	
15	1		10	46,6 ± 8,6	<0,05
15	—	16	30	60 ± 8,95	
15	2,5		20	30 ± 9,5	
15	5		10	0	
	ИТ-611				
15	—	19	30	33 ± 8,6	0,01
15	1		30	66,6 ± 8,6	
15	20		30	26,6 ± 7,6	0,2
15	—	18	30	53 ± 9	0,002
15	50		30	20 ± 7	
15	100		30	6,6 ± 4,6	0,001
	ИТ-638				
25	—	16	30	50 ± 9,1	<0,7
25	1		20	50 ± 11	
25	10		20	55 ± 11	
25	100		20	50 ± 11	
25	200		10	20 ± 12	

Примечание. В каждом опыте фенамин вводился в соответствующей дозе сгруппированным и 10 изолированным мышам. Летальность у изолированных отсутствовала.



в) Влияние препаратов на токсичность фенамина у сгруппированных мышей. Опыты выполнены на 710 белых мышах-самцах весом 17—22 г по методике, описанной ранее [5]. Препараты вводились за 30 мин до фенамина. Результаты опытов оценивались в альтернативной форме и приведены в табл. 5. Установлено, что наиболее активным соединением оказался препарат ИТ-599, который в дозе 2,5 мг/кг уменьшал токсичность фенамина у сгруппированных мышей.

3. Центральная и периферическая М-холинолитическая активность. Опыты выполнены на 100 белых мышах весом 16—24 г, у которых вызывали тремор и саливацию в результате подкожного введения ареколина в дозе 17 мг/кг. Исследуемое соединение вводили за 5 мин до ареколина. Результаты опытов оценивались в альтернативной форме и ЭД<sub>50</sub> высчитывалась по методу Литчфилда и Уилкоксона. Установлено, что ЭД<sub>50</sub>, предупреждающая ареколиновый тремор, для дамилена, препаратов ИТ-599, ИТ-611 и ИТ-638 составляет 15(14,2—15,7), 17,4(14,4—21), 31,6(25,1—39,8) и 175(149,6—204,7) мг/кг соответственно. Препарат ИТ-546 не предупреждал ни тремор, ни саливацию. ЭД<sub>50</sub>, предупреждающая ареколиновую саливацию, для дамилена составляет 74,5(67,3—81,4) мг/кг, для препаратов ИТ-599—100(82,6—121) мг/кг, ИТ-638—138(117,9—161,5) мг/кг. Препарат ИТ-611 оказался неэффективным.

4. Острая токсичность. Опыты проводились на 750 белых мышах весом 16—24 г. Каждая доза каждого соединения вводилась 5 животным. Результаты опытов обрабатывались по методу Литчфилда и Уилкоксона.

Установлено, что ЛД<sub>50</sub> для дамилена, препаратов ИТ-546, ИТ-599, ИТ-611 и ИТ-638 составляет 92(88—96), 150(140,2—160,5), 100(93—107,5) и 250(225—277,5) мг/кг соответственно.

### Обсуждение результатов

Полученные нами данные дают возможность обратить внимание на ряд моментов, касающихся зависимости транквилизирующего действия исследованных соединений от их химического строения. Наибольший интерес представляет выяснение вопроса о роли мостика



между 2 фенильными кольцами и о влиянии характера алифатической цепи между центральным углеродом и азотом.

Из сопоставления физиологических свойств дамилена и препаратов ИТ-546 и ИТ-599 видна существенная роль мостика между 2 фенильными ядрами. Максимальным транквилизирующим действием обладает соединение, мостик которого состоит из 1 атома серы (ИТ-599) и содержащее вследствие этого центральное 6-членное кольцо. Увеличение размеров этого кольца до 7-членного (дамилена) приводит к снижению транквилизирующей активности. Одновременно возрастает холинолитическое действие вещества. Уменьшение размеров кольца до 5-членного (препарат ИТ-546) приводит к резкому снижению как транквилизирующей, так и холинолитической активности. Нам кажется, что наблюдаемые закономерности могут быть связаны с плоскостью молекул. Известно [7], что увеличение размеров среднего цикла приводит к нарушению планарности молекул. В соединении типа ИТ-599 оба фенильных кольца лежат в одной плоскости, а у дамилена могут располагаться под некоторым углом друг к другу. Подобное расположение приближает строение молекул этих препаратов к строению молекул холинолитиков, у которых фенильные кольца не связаны и могут находиться под различными углами друг к другу. В результате этого у дамилена наблюдается более выраженная холинолитическая активность по сравнению с соединением, имеющим весьма жесткую структуру (ИТ-546). Для проявления же транквилизирующего действия необходима, по-видимому, более жесткая фиксация фенильных колец. Структура, однако, не должна быть слишком жесткой — это приводит к падению транквилизирующей активности (препарат ИТ-546).

Сравнение препаратов, обладающих одинаковым строением трициклической системы и разной длиной алифатической цепи между ядрами и атомом азота (дамилена и препарат ИТ-611), позволяет заключить, что укорочение длины алифатической цепи дамилена на одну группу —  $\text{CH}_2$  — приводит к снижению транквилизирующего действия. Следует отметить, что такая же



закономерность была обнаружена ранее [4, 6] среди производных аминазина и промазина.

Наконец, введение в полиметиленовую цепь молекулы дамилена карбоксильной группы — С — ОН (препарат ИТ-638) приводит к снижению транквилизирующей активности так же, как это отмечалось в ряду производных фенотиазина [1, 4].

Таким образом, у соединений ряда дамилена (амитриптилина), близких по своему строению к производным фенотиазина, наблюдается определенная зависимость между химическим строением и физиологической активностью, сходная с таковой соединений группы производных фенотиазина. Небольшие изменения химического строения, уменьшающие фиксацию фенильных ядер или строение цепи, — вызывает увеличение холинолитических свойств. Наоборот, более жесткие структуры обладают выраженным транквилизирующим свойством.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вихляев Ю. И. В кн.: Новые данные по фармакологии и клинике производных фенотиазинового ряда, М., 1958, 1, 27—49.
2. Иоффе Д. В. Сб. ЖОХ Биол. актив. соед., 1965, 147.
3. Лапин И. П. Ж. Всесоюз. хим. общества им. Д. И. Менделеева, 1964, 9, 4, 438.
4. Boissier J. R. Actualités pharmacologiques, publ. Rene Hazard et al., Paris, 1959, 1.
5. Lapin I. P. Psychopharmacologia, 1962, 3, 413.
6. Miller Nielsen I., Hougg W., Lasen N., Holm T. and Petersen P. V. Acta pharmacol. et toxicol., 1962, 19, 1, 87.
7. Ross S., Grauger M. and Moodie R. a. Muenster L. Canad. J. Chem., 1963, 41, 5, 1065.

#### PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS OF SOME COMPOUNDS RELATED TO DAMILEN (AMITRIPTYLINE)

*V. V. Vinogradov and S. S. Krilov*

Comparative pharmacological data are reported on the following compounds: damilen (amitriptyline), IT-546 [9-(3-dimethylaminopropiliden)-fluoren], IT-599 [9-(3-dimethylaminopropiliden)-thioxanthen], IT-611 [5-(2-dimethylaminoethyliden)-dibenzocycloheptadien] and IT-638 (dimethylaminoethyl ester of 9-xanthenacetic acid).



Damilen (30 mg/kg), IT-546 (10 mg/kg) and IT-611 (30 mg/kg) prolonged amphetamine stereotypy in rats. IT-599 (30 mg/kg) prevented amphetamine stereotypes. IT-638 (1, 10 and 30 mg/kg) was ineffective. All compounds in doses of 5—70 mg/kg exhibited tranquilizing action (potentiation of hexenal anesthesia in mice and hypothermia in rats). The most active compound was IT-599. Antiarecoline  $ED_{50}$  in mice were for damilen, IT-599, IT-611 and IT-638 — 15, 17, 4, 31 and 175 mg/kg, respectively. In mice  $LD_{50}$  for damilen, IT-546, IT-599, IT-611, IT-638 were 92, 150, 250, 100 and 250 mg/kg s. c. respectively.

---

Влия  
физ  
н



11  
ts.  
es.  
o-  
ti-  
o-  
99.  
T-  
e-  
T-  
ti-

Влияние имиπραмина, аминазина и  
близких им препаратов на  
физиологические характеристики  
некоторых структур мозга



**ВЛИЯНИЕ  
ПОВЕДЕНИЯ И С  
КОРКОВЫХ**

Отдел нейроф  
градского

В исслед  
ных средств  
ных морфол  
торые они  
стало возмо  
сической не  
нее недоступ  
ленно на н  
применение  
ляли опреде  
или иные ф

Так, Гес  
муса, периф  
блюдал реак  
околоводопр  
него бугорка  
акции типа  
мочеиспускан



## ВЛИЯНИЕ ИМИПРАМИНА И АМИНАЗИНА НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ РАЗДРАЖЕ- НИИ И САМОРАЗДРАЖЕНИИ НЕКОТОРЫХ ПОД- КОРКОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА КОШЕК

*Ф. А. Левтова и В. Б. Слёзин*

Отдел нейрофизиологии (руководитель — Г. Ю. Белицкий) Ленин-  
градского психоневрологического ин-та им. В. М. Бехтерева

В исследовании механизма действия нейропсихотроп-  
ных средств важным является выявление тех конкрет-  
ных морфологических структур головного мозга, на ко-  
торые они влияют. Глубокое изучение этого вопроса  
стало возможным в связи с возникновением стереотак-  
сической нейрохирургии, позволяющей проникнуть в ра-  
нее недоступные глубинные области мозга и направ-  
ленно на них воздействовать. Это повлекло за собой  
применение таких методов исследования, которые позво-  
ляли определить структуры мозга, ответственные за те  
или иные функции и поведенческие реакции животных.

Так, Гесс [17] при стимуляции переднего гипотала-  
муса, перифорникальной и преоптической области на-  
блюдал реакции «истинной ярости». При раздражении  
околоводопроводного серого вещества, верхнего и ниж-  
него бугорка четверохолмия Дельгадо [14] наблюдал ре-  
акции типа боли, сопровождающиеся криком, борьбой,  
мочеиспусканием, расширением зрачков и стремлением



к бегству. Методом самораздражения с латерального гипоталамуса, перегородки и хвостатого ядра Олдз и Милнер обнаружили биологически положительные реакции [24]. Следует отметить, что от одной и той же структуры различные авторы получали неодинаковые реакции. Было показано, что характер реакции при стимуляции подкорковых образований зависит не только от области раздражения, но и от параметров применяемого тока. Так, Гасто [16] при стимуляции поводка, миндалин, гиппокампа электрическим током низкого напряжения (до 2,5 в) регистрировал реакцию страха, а при стимуляции этих образований током большего напряжения (6—7 в) — реакцию ярости.

Леннан [19] при ритмическом раздражении хвостатого ядра наблюдал при частоте 5 гц реакцию оцепенения, при частоте 7—20 гц — поворот головы в сторону, при частоте 25—30 гц — движение животных по кругу; при двустороннем раздражении хвостатого ядра с частотой до 40 гц вновь наблюдалась реакция оцепенения.

Таким образом, в части из названных исследований раздражение подкорковых образований проводилось при неизменных параметрах тока, т. е. в условиях, при которых не исчерпываются особенности исследуемых реакций. В других работах, где при исследовании поведенческих реакций использовался ток с разными параметрами, области стимуляции были ограничены только единичными мозговыми структурами.

В данной работе мы исследовали влияние аминазина и имипрамина на поведенческие реакции животных при локальной электростимуляции током с различными характеристиками некоторых областей подкорки и старой коры. Учитывая, что метод раздражения не может дать полного представления о тех функциональных сдвигах, которые происходят в исследуемых образованиях мозга под действием аминазина и имипрамина, мы исследовали влияние этих же препаратов на особенности реакции самораздражения. Разработанный в 1954 г. Олдзом и Милнером [24] метод самораздражения является наиболее тонким специализированным методом исследования различных отделов мозга (главным образом подкорковых), имеющих отношение к интеграции эмоций и сложных поведенческих актов.



## Методика

Опыты были проведены на 17 кошках весом от 3,2 до 4,3 кг. Животным были хронически вживлены электроды (всего 170) в различные области среднего и промежуточного мозга, а также старой и новой коры.

Вживление электродов производилось с помощью стереотаксического прибора института им. А. А. Богомольца, значительно переоборудованного в нашем отделе. Координаты расположения подкорковых структур мозга определялись по атласу Джаспера и Аймон-Марсана и атласу Стейна с последующим гистологическим контролем мозга. Применялись нихромовые электроды диаметром 0,15—0,18 мм в стеклянной изоляции за исключением конца длиной 0,1—0,2 мм. Контроль изоляции производился перед операцией. Каждой кошке в подкорковую область вживлялось 3—4 униполярных и 2 биполярных электрода; 1—2 электрода были корковыми. Для коммутации электродов использовались радиоламповые панельки для штампованных схем. Панелька крепилась на голове животного винтом к подошве, сделанной из плексиглаза. Подошва фиксировалась 4 винтами к кости черепа над лобными пазухами. При операции соблюдалась стерильность; животному в день операции и 5—6 дней после нее вводился пенициллин по 100 тыс. ед. 2 раза в день.

Электроды, вживленные в подкорковые образования, применялись как для отведения биопотенциалов, так и для стимуляции. При стимуляции синусоидальным током (50 гц) его напряжение обычно увеличивалось, начиная от 0,5 до 6—7 в. Для определения поведенческих реакций, вызванных стимуляцией прямоугольными импульсами, применялся электронный стимулятор, который позволял получать импульсы длительностью от 0,02 до 50 мсек при частоте 10, 50, 100 и 1000 гц и напряжении, изменяющемся от 0 до 10 в. Для каждой частоты вычерчивались кривые «напряжение — длительность», характеризующие порог той или иной поведенческой реакции.



## Результаты опытов

Поведенческие реакции при электростимуляции подкорковых образований головного мозга. В первой серии опытов использовалась стимуляция синусоидальным током. При раздражении исследуемых нами образований мозга были обнаружены моторные, вегетативные и эмоциональные реакции. Для изучения механизма действия нейропсихотропных средств наибольшее значение имеет выяснение их влияния на эмоциональные реакции, поскольку изменения в эмоциональной сфере являются преобладающими при нервно-психических расстройствах. В соответствии с данными литературы [4, 14, 27, 33 и др.], эмоциональные реакции, по степени выраженности, были разделены на 6 групп, представленных в табл. 1. Как видно из таблицы, различные подкорковые структуры связаны у животных с однотипными реакциями. Так, при стимуляции ряда образований среднего и промежуточного мозга (ножек мозга, латерального гипоталамуса, вентролатерального ядра таламуса, медиальной части задне-вентрального ядра таламуса, базального таламуса (п. Reuniens), ядра мамиллоталамического пучка, ретикулярного ядра моста и гиппокампальной извилины) наблюдались индифферентные реакции (1-я группа). Они имеют двигательный характер (сокращение мышц мордочки, отклонение головы, поворот туловища в разные стороны, движение конечностей) и протекают, в основном, без эмоциональных проявлений. В ряде опытов эти двигательные реакции принимали генерализованный характер и заканчивались судорожным припадком. Следует отметить, что при усилении раздражения отдельных структур этого ряда (латерального гипоталамуса, базального таламуса, п. Reuniens и мамиллоталамического пучка) наряду с двигательными наблюдались вегетативные реакции в виде слюнотечения и мочеиспускания. Можно полагать, что при усилении стимуляции (до 5—7 в) выявляются специфические для этих структур вегетативные реакции.

При стимуляции ряда образований среднего и промежуточного мозга — ножек мозга, красного ядра, заднего ядра таламуса, мозолистого тела и парабегиминального тела — возникают слабоотрицательные реакции, кото-



рые обычно обозначаются как реакции недовольства (2-я группа). В этих опытах животные пытаются избежать стимуляцию (уходят за барьер), но это происходит только после подачи 5—6 стимулов.

При стимуляции ряда образований промежуточного мозга (центрально-латерального ядра таламуса, заднего гипоталамуса, каудальной части ретикулярной формации среднего мозга и надколенчатого тела) возникает 3-я группа эмоциональных реакций, известных под названием «реакций избегания» — животное при каждом стимуле убегало за барьер. Эта реакция носит стойкий и постоянный характер и проявляется уже при пороговой и надпороговой интенсивности тока.

Раздражение некоторых подкорковых структур промежуточного мозга и старой коры (центрально-латерального ядра таламуса, заднего ядра таламуса, роstralной части ретикулярной формации среднего мозга, задней комиссуры, парагиппокампальной извилины и центрального серого вещества) вызывает у животных эмоциональные реакции, известные под названием «реакции ложной ярости» (4-я группа). В этих опытах проявления ярости носят, в основном, внешний характер, проявляются шипением, рычанием и звуками, напоминающими лай. Наиболее характерный компонент ярости — агрессивность — у животных практически отсутствует. Реакции истинной ярости (5-я группа эмоциональных реакций) мы наблюдали при раздражении верхних ножек мозжечка (кот Рыжик) и вентрального гиппокампа (кошка Белка). У этих кошек, наряду с описанными выше внешними проявлениями ярости, уже наблюдается ярко выраженная агрессивность, направленная на экспериментатора, подносящего к морде животных посторонние предметы. Эти реакции сопровождались пилоэрекцией, расширением зрачков, учащением дыхания. Такая агрессивность сохранялась у кошек в течение 1—2 ч после стимуляции. В этот период животные не подпускали к себе экспериментатора, пытались его укусить и поцарапать. В дальнейшем агрессивность ослабевала, и только через 3—4 ч животные приходили в исходное состояние.

Реакцию страха (6-я группа эмоциональных реакций) мы наблюдали у двух котов (Джона и Черныша)



при раздражении латеральной области зрительного бугра и каудальной части ретикулярной формации среднего мозга. При стимуляции током низкого напряжения (до 2 в) животные стремительно убегали за барьер в другую половину камеры, забивались в угол, прижимали уши, сжимались в комок, пытались найти укрытие. При усилении раздражения до 3—4 в состояние страха усиливается. Следует отметить, что в этих опытах животные значительно теряли в весе (до 400 г за неделю), несмотря на то, что они питались нормально.

В следующей серии опытов раздражение мозговых структур производилось прямоугольными импульсами постоянного тока с частотой 10, 50, 100 и 1000 гц при длительности импульсов, изменяющейся от 0,01 до 50 мсек. В этих экспериментах характер поведенческих реакций и отношение мозговых структур к тем или иным типам реакций были такими же, как в опытах с применением синусоидального тока. Однако все исследованные нами мозговые структуры неодинаково реагировали на различные частоты прямоугольных стимулов. Соответственно этим особенностям их можно разделить на три группы.

К 1-й группе относятся те подкорковые структуры, у которых пороги раздражения понижаются при увеличении частоты колебаний тока от 10 до 1000 гц. Сюда относятся: медиальная часть вентрального ядра таламуса, ядра ножек мамиллярных тел, ядро задней комиссуры.

Ко 2-й группе относятся те нервные образования, у которых пороги раздражения, начиная с частоты 50 гц, напротив, повышаются. К этой группе относятся два образования — вентролатеральное ядро таламуса и парагиппокампальная извилина.

К 3-й группе относятся те мозговые структуры, пороги раздражений которых почти не изменяются при увеличении частоты стимуляции от 10 до 1000 гц. Сюда относятся гиппокамп, параумбиликулярное тело, супрагеникулярное ядро и латеральное ядро миндалины.

Эти типы реагирования представлены на трех графиках (рис. 1, 2, 3).

Следует подчеркнуть, что принадлежность исследуемых нами мозговых структур к той или иной группе

было по  
ние всег  
Опыт  
вились  
Препара  
1 мг/кг)  
дозах.

Амин  
зования,  
ные (дв  
реакций  
препара

Вегет  
влияние  
ций на  
парата в  
ции резк  
нием ам  
барьер)  
аминази  
ляется п  
ностью

ослабляе  
12 мг/кг  
истинной  
в дозе 5

Второ  
зин, мал  
ции. Пор  
дении им  
Вегетати  
средних  
нальные  
ствием. С  
только н  
чает их  
зований,  
ются тол  
циями. Э  
рычания,  
ряда обл  
имипрам



было постоянным во всех контрольных опытах в течение всего периода наблюдения (4—6 месяцев).

Опыты с применением аминазина и имипрамина ставились на одних и тех же животных, но в разные дни. Препараты вводились внутримышечно в малых (до 1 мг/кг), средних (до 10 мг/кг) и больших (12—21 мг/кг) дозах.

Аминазин не оказывает влияния на те нервные образования, раздражение которых вызывает индифферентные (двигательные) реакции. Пороги и характер этих реакций не изменяются даже при введении больших доз препарата.

Вегетативные реакции также мало изменяются под влиянием аминазина, — повышение порога этих реакций на 1—1,5 в наблюдалось лишь при введении препарата в дозе 12—15 мг/кг. Только эмоциональные реакции резко ослабляются и полностью исчезают под влиянием аминазина. Так, реакция недовольства (уход за барьер) полностью устраняется при введении животным аминазина в дозе 4—6 мг/кг. Реакция избегания подавляется при дозе 3 мг/кг, а при 6 мг/кг эта реакция полностью исчезает. Реакция ложной ярости отчетливо ослабляется при введении 7 мг/кг аминазина, а в дозе 12 мг/кг эта реакция полностью устраняется. Реакция истинной ярости исчезает при введении аминазина в дозе 5 мг/кг.

Второй препарат, имипрамин, так же как и аминазин, мало влияет на двигательные и вегетативные реакции. Пороги и характер двигательных реакций при введении имипрамина в большинстве опытов не меняются. Вегетативные реакции подавляются при применении средних и больших доз имипрамина. Только эмоциональные реакции отчетливо изменяются под его действием. Однако, в отличие от аминазина, имипрамин не только не подавляет эти реакции, но, напротив, облегчает их появление при раздражении тех нервных образований, которые в исходном состоянии характеризуются только индифферентными (двигательными) реакциями. Эмоциональные реакции избегания, шипения и рычания, обнаруживаемые при раздражении целого ряда областей среднего и промежуточного мозга, на фоне имипрамина в малых и средних дозах проявляются бо-



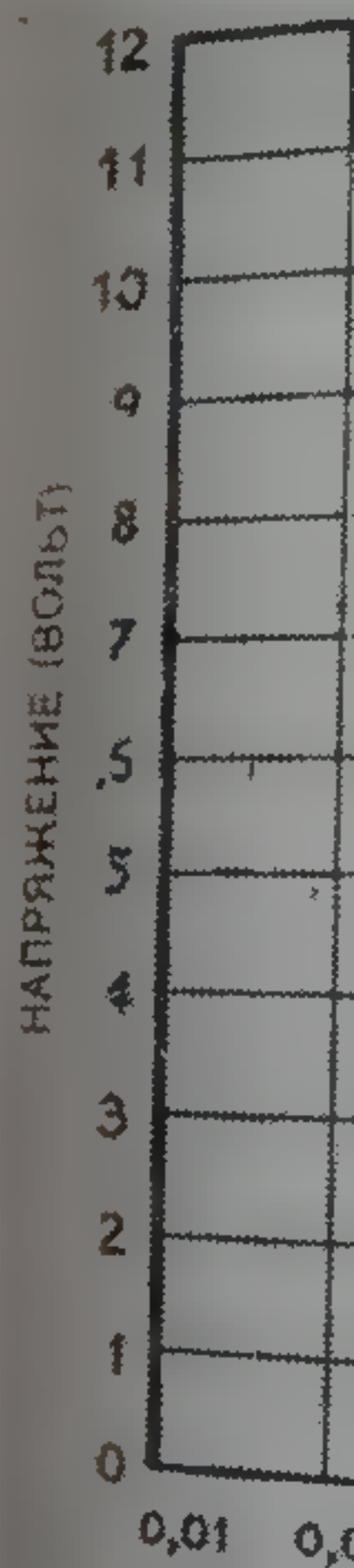
лее отчетливо. В отношении некоторых подкорковых образований (заднее таламическое ядро, задняя спайка) имипрамин отчетливо усиливает выразительность эмоциональной реакции шипения. При стимуляции указанных ядер на фоне действия имипрамина в дозе 2, 7, 10 и 12 мг/кг наблюдался переход реакции ложной ярости в резко выраженную агрессивность животных. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что в комплексных реакциях на раздражение отдельных подкорковых структур имипрамин избирательно усиливает только эмоциональные компоненты реакций, тогда как двигательные и вегетативные компоненты либо не изменяются, либо несколько подавляются.

Результаты исследования влияния аминазина и имипрамина на эмоциональные реакции представлены в двух таблицах. В табл. 1 показаны результаты 222 экспериментов с применением синусоидального тока при введении больших, средних и малых доз препаратов. Данные по каждой дозе в большинстве случаев определялись по трем аналогичным опытам. В тех случаях, где в одном из трех опытов наблюдалось несоответствие (например, в двух опытах реакция исчезла, а в одном ослабла), в таблицу вносился лишь результат, повторявшийся дважды. Более наглядно влияние препаратов на эмоциональные реакции представлено в табл. 2, в которую включены все опыты. Здесь в процентном отношении показано действие препаратов на проявление реакций индифферентных и эмоциональных.

В опытах с применением прямоугольных импульсов тока влияние препаратов исследовалось при применении малых доз (до 1 мг/кг), средних (от 1 до 10 мг/кг) и больших (от 10 до 21 мг/кг) доз.

Аминазин и имипрамин оказывают слабое влияние на те нервные структуры, раздражение которых вызывает индифферентные реакции. Эмоциональные реакции отчетливо подавляются под влиянием средних доз аминазина. Имипрамин и в малых, и в средних дозах или не изменяет характера и порога эмоциональных реакций, или оказывает на них стимулирующее влияние. В больших дозах оба препарата оказывают тормозящее влияние на эмоциональные реакции, однако у аминазина оно выражено сильнее.

Обра  
нием ам  
между т  
вых стр  
тах. Н  
структур  
стимули  
(рис. 1,



Следу  
прамина  
четко пр  
дальным  
не менее  
назин ока  
реакции,  
меняет ил  
муляции  
ком, так и



Обращает внимание то обстоятельство, что под влиянием аминазина и имипрамина сглаживаются различия между теми тремя группами исследуемых нами мозговых структур, которые выявляются в контрольных опытах. На фоне препаратов большинство подкорковых структур начинает реагировать на различные частоты стимулирующего тока аналогично структурам 1-й группы (рис. 1, 2, 3).

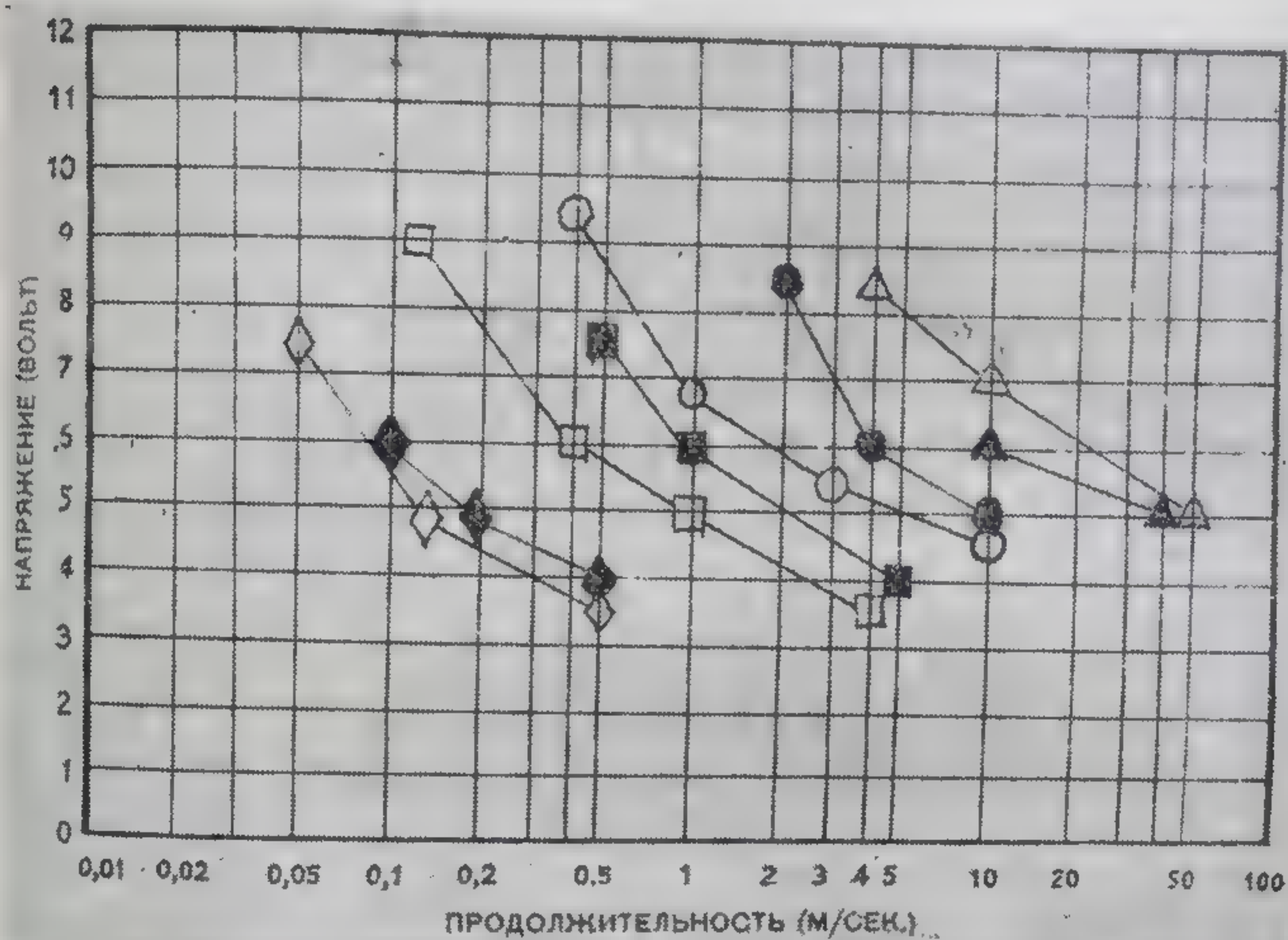


Рис. 1. Первый тип реакций.

Следует отметить, что действие аминазина и имипрамина на поведенческие реакции выявляется более четко при стимуляции подкорковых структур синусоидальным током, а не прямоугольными импульсами. Тем не менее основная закономерность, а именно то, что аминазин оказывает тормозящее влияние на эмоциональные реакции, а имипрамин в малых и средних дозах не изменяет или усиливает эти реакции, выявляется при стимуляции подкорковых структур как синусоидальным током, так и прямоугольными импульсами.



Влияние аминазина и имипрамина на характер поведенческих реакций

Тип реакций	Мозговые структуры	Двигательные реакции						Эмоциональные реакции					
		аминазин			имипрамин			аминазин			имипрамин		
		М	С	Б	М	С	Б	М	С	Б	М	С	Б
1. Индифферентные реакции	Ножки мозга	О	О	О				О	О	О	О		О
	Объединенное ядро (N. Reu- piens)		О	О	О	О	О	О	О	О	О	О	О
	Мамиллоталамический пучок	О	О	О	О	О	О	О	О	О	О	О	О
	Ретикулярное ядро моста	О	О	О	О	О	О	О	О	О			
	Переднее подбугорье	О	О	О	О	—	О	О	О	О			О
	Парагиппокампальная изви- лина	О	—	—				О	О	О			
	Вентрозаднелатеральное яд- ро таламуса	О	О	О				О	О	О			
	Вентрозаднемедиальное ядро	О	О	О				О	О	О			
2. Слабоотрицательные реакции („реакции недо- вольства“)	Ножки мозга	О	О	О		—	—	О	Х	Х			О
	Объединенное ядро (N. Reu- piens)	О	О	—				—	Х	Х			
	Заднее ядро таламуса	О	—	—	О	О		—	Х	Х	О	О	
	Мозолистое тело	О	О	—				О	О	Х			
	Парабигеминальное тело	О	—	—				О	О	Х			
3. Стойкие отрицательные реак- ции („реакции избегания“)	Переднемедиальное ядро та- ламуса	О	—	—				—	Х	Х			
	Заднее подбугорье	О	О	О	О	—	—	О	Х	Х			О
	Надколенчатое ядро												
4. Реакция ярости без агрессии („ложная ярость“)	Центральнолатеральное ядро таламуса	О	О	—	О	—	О	—	—	—	+	+	О
	Ростральная ретикулярная формация среднего мозга	О	О	—	О	О	О	О	О	О	О	О	О
	Вентральный гиппокамп	О	О	—	О	О	—	—	Х	Х	О	+	—
	Центральное серое вещество	О	О	О	О	О	О	О	О	О	О	+	О
	Заднее ядро таламуса	О	О	О	О	О	О	О	О	О	О	+	О
	Задняя спайка	О	О	О	О	О	О	О	О	О	О	+	О
5. Реакция ярости с агрессией („истинная ярость“)	Вентральный гиппокамп	О	О	О	—	—		О	—	Х	+		
	Верхние ножки мозжечка	О	О					О	—				
6. Реакция типа „страха“	Каудальная ретикулярная формация среднего мозга	О	—	—	О	О	—	—	—	О	О		
	Латеральная область зри- тельного бугра	О	—	—	О	О	О	—	—	Х	О		

Обозначения:

М — малые дозы препарата  
С — средние дозы препарата  
Б — большие дозы препарата

+ реакция усилилась  
Х реакция исчезла  
— реакция ослаблена

О — реакция не изменилась  
++ эмоциональная реакция  
появилась вновь.



Таблица 1

Влияние аминазина и имипрамина на характер поведенческих реакций

Тип реакций	Мозговые структуры	Двигательные реакции						Эмоциональные реакции					
		аминазин			имипрамин			аминазин			имипрамин		
		М	С	Б	М	С	Б	М	С	Б	М	С	Б
1. Индифферентные реакции	Ножки мозга	О	О	О	+			О	О	О	О	+++	ОО
	Объединенное ядро (N. Reu-niens)		О	О	О	О	О	О	О	О	О	О	О
	Мамиллоталамический пучок	О	О	О	О	О	О	О	О	О	О	О	О
	Ретикулярное ядро моста	О	О	О	О	О	О	О	О	О	++	++	+
	Переднее подбугорье	О	О	О	О	—	О	О	О	О	++	++	О
	Парагиппокампальная изви-лина	О	—	—				О	О	О			
	Вентрозаднелатеральное яд-ро таламуса	О	О	О				О	О	О			
	Вентрозаднемедиальное ядро	О	О	О				О	О	О			
2. Слабоотрица-тельные реакции („реакции недо-вольства“)	Ножки мозга	О	О	О		—	—	О	Х	Х		+	О
	Объединенное ядро (N. Reu-niens)	О	О	—				—	Х	Х			
	Заднее ядро таламуса	О	—		О	О		—	Х	Х	О	О	
	Мозолистое тело		О						О	О			
	Парабигеминальное тело	О	—	—				О	О	Х			



3. Стойкие отрицательные реакции („реакции избегания“)	Переднемедиальное ядро таламуса	O	O	—	—	—	—	—	X	X			
	Заднее подбугорье	O	O	—	O	—	—	O	X	X	+	+	O
	Надколенчатое ядро												
4. Реакция ярости без агрессии („ложная ярость“)	Центральнолатеральное ядро таламуса	O	O	—	O	—	O	—	—	—	+	+	O
	Ростральная ретикулярная формация среднего мозга	O	O	—	O	O	O	O	O	O	O	O	O
	Вентральный гиппокамп	O	O	—	O	O	—	—	O	—	O	+	—
	Центральное серое вещество	O	O	—	O	O	—	—	X	X	O	+	—
	Заднее ядро таламуса	O	O	O	O	O	—	O	—	O	O	+	O
	Задняя спайка	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	+	O
5. Реакция ярости с агрессией („истинная ярость“)	Вентральный гиппокамп	O	O	O	—	—	—	O	—	X	+	+	
	Верхние ножки мозжечка	O	O					O	—				
6. Реакция типа „страха“	Каудальная ретикулярная формация среднего мозга	O	—	—	O	O	—	—	—	O	O	—	
	Латеральная область зрительного бугра	O	—	—	O	O	O	—	—	X	O	+	

Обозначения:

М — малые дозы препарата  
 С — средние дозы препарата  
 Б — большие дозы препарата

+ реакция усилилась  
 X реакция исчезла  
 — реакция ослаблена

O — реакция не изменилась  
 ++ эмоциональная реакция появилась вновь.



Таблица 2

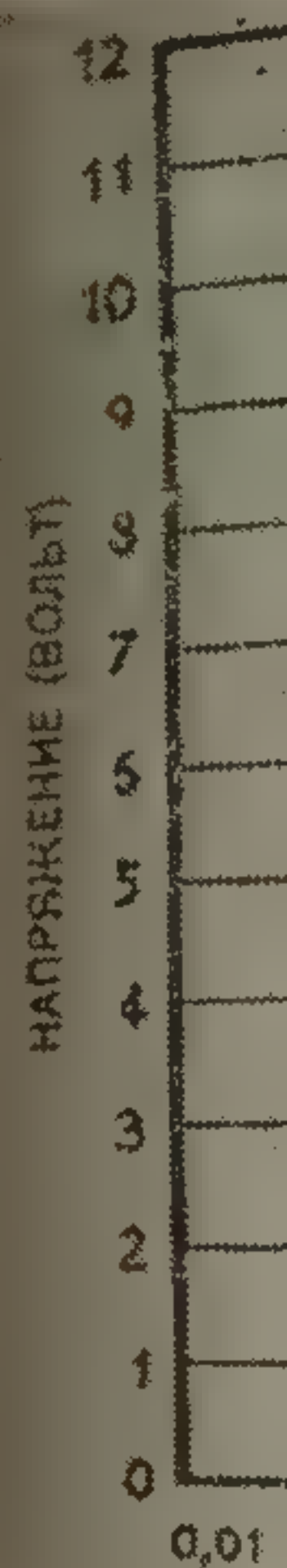
Влияние аминазина и имипрамина на поведенческие реакции  
(процентное выражение)

Типы реакций	Препараты	Дозы	Характер изменений реакций			
			ослаблены	исчезли	усилились или появились вновь	не изменились
Индиifferentные	Аминазин	М	7,69	—	—	92,31
		С	10,6	—	—	89,4
		Б	5,55	—	—	94,45
	Имипрамин	М	—	—	45,5	54,5
		С	—	—	51,3	48,7
		Б	—	—	20,2	79,8
Эмоциональные	Аминазин	М	60,0	—	—	40,0
		С	43,9	21,71	—	34,39
		Б	21,72	54,38	—	23,9
	Имипрамин	М	—	—	43,5	56,5
		С	11,3	—	50,10	38,6
		Б	60,0	—	—	40,0

Обозначения: М — малые дозы, С — средние, Б — большие.

Влияние аминазина и имипрамина на особенности реакции самораздражения с некоторых образований головного мозга. Результаты предыдущих серий опытов отчетливо показали, что аминазин и имипрамин оказывают неоднородное влияние на поведенческие реакции животных, возникающие при электростимуляции различных подкорковых структур. Однако примененная в данных экспериментах визуальная оценка поведенческих реакций, конечно, не исчерпывала особенностей влияния препаратов на исследуемые мозговые образования. Поэтому необходимо было расширить изучение обнаруженных зависимостей применением других методов, в частности метода самораздражения, который позволяет оценить не только внешние проявления поведенческих реакций при раздражении отдельных мозговых образований, но и количественно определить степень заинтересованности животных в стимуляции.

Суш  
что под  
мозг эл  
гательн  
ческий  
цепь и  
лательн



вариант  
но след  
деляют  
Первый  
морозд  
В н  
способ  
туры [3  
вариан  
ного к  
крепле  
отлично



Сущность метода самораздражения состоит в том, что подопытное животное с вживленными в головной мозг электродами может посредством тех или иных двигательных актов замыкать цепь и пропускать электрический ток через свой мозг или, напротив, размыкать цепь и предотвращать стимуляцию в случае ее нежелательности. Этот метод можно разделить на два

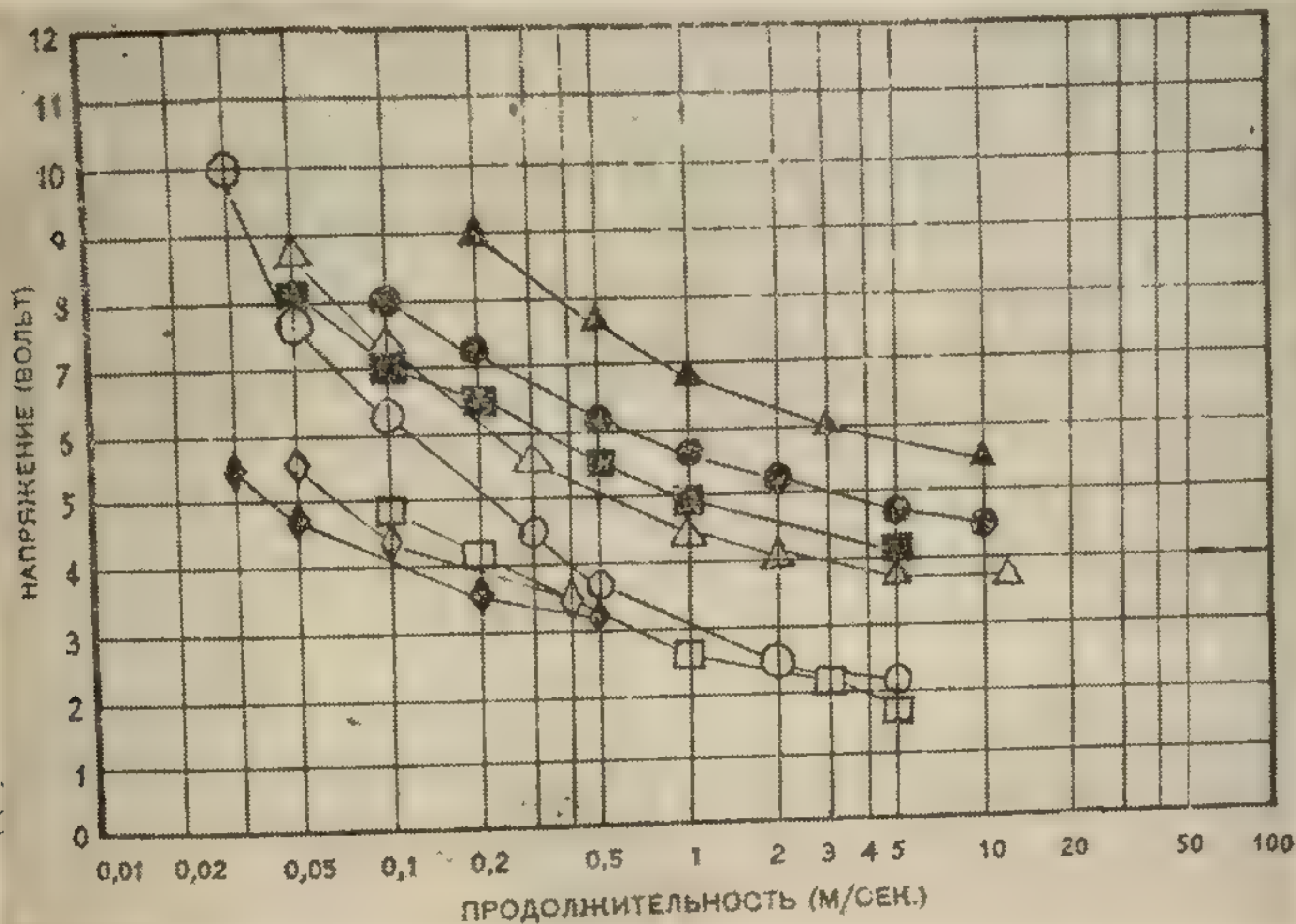


Рис. 2. Второй тип реакций.

варианта. При первом варианте стимулы непосредственно следуют один за другим, при втором — стимулы разделяются побегом по лабиринту или поеданием пищи. Первый вариант можно назвать *непосредственным самораздражением*, второй — *отсроченным*.

В настоящей работе мы пользовались отсроченным способом самораздражения, так как, по данным литературы [33, 15] и нашим собственным наблюдениям, этот вариант наиболее точно определяет отношение животного к стимуляции различных зон отрицательного подкрепления при разном напряжении тока. Существенным отличием этого метода является то, что животные, кро-



ме электростимуляции, получали пищевое подкрепление. Особенности мозговых структур определялись путем сравнения характера нажатий животного на педаль для получения пищи без стимуляции (реакция добывания пищи) и при стимуляции исследуемых нами мозговых образований (реакция самораздражения). Исследование реакции самораздражения таким способом по-

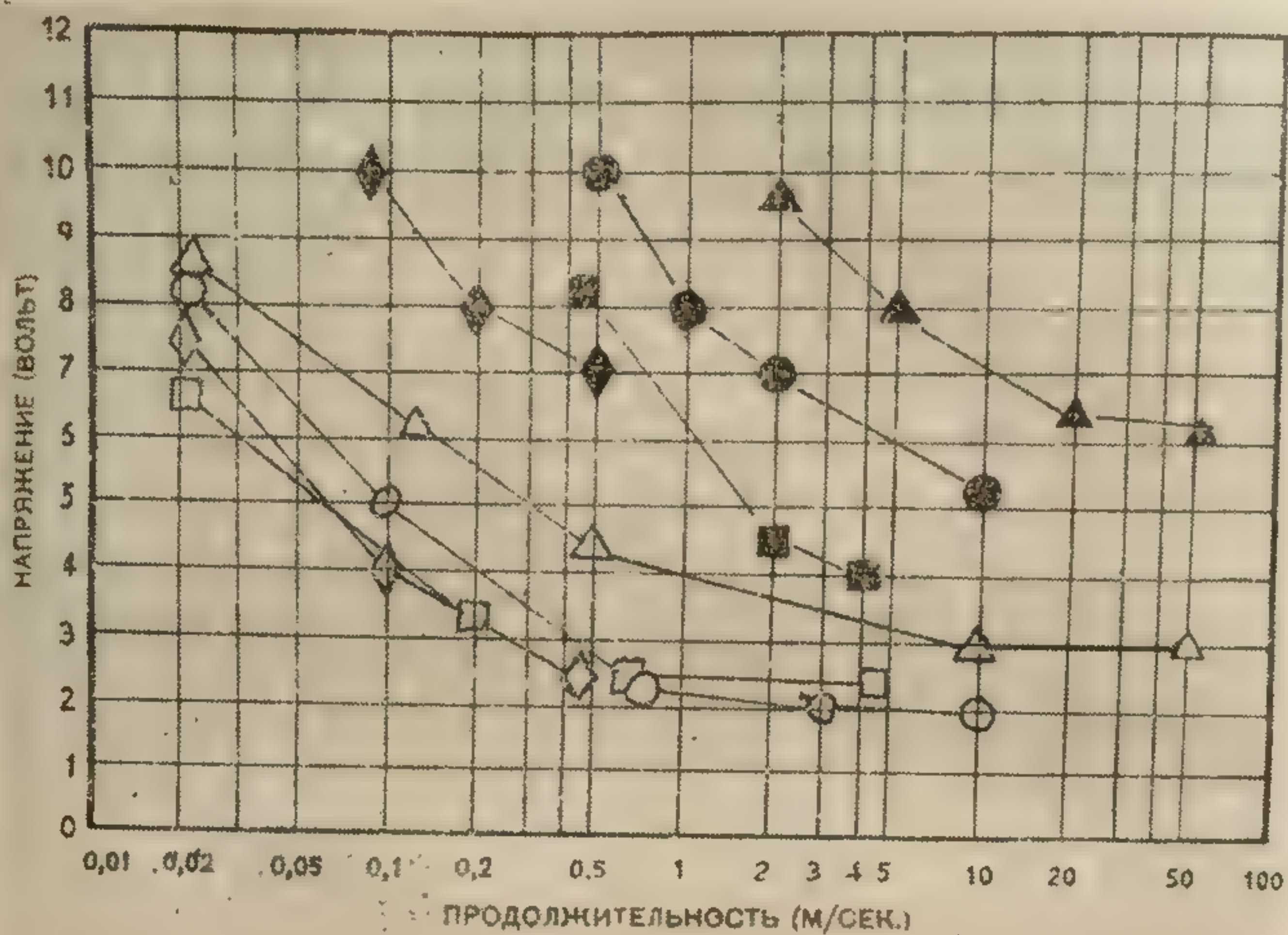


Рис. 3. Третий тип реакций.

Объяснения ко всем рисункам см. в тексте (стр. 204).

Обозначения (для всех трех рисунков).

До введения препарата (аминазин и имипрамин в средних дозах влияли одинаково): ромб светлый — 1000 гц; квадрат светлый — 100 гц; круг светлый — 50 гц; треугольник светлый — 10 гц.

После введения препарата: черные фигуры для соответствующих частот.

требовало оборудования специальной установки, состоящей из камеры, диска-кормушки, электростимулятора и электронного приспособления, обеспечивающего нужный режим движения диска кормушки.

Данная серия опытов проведена на 6 кошках. Животные поступали в опыт через 48 ч после последнего кормления. Вначале кошек обучали нажимать на диск (через отверстие в передней части дна камеры) для по-



лучения пищи. Затем нажатие сочеталось с электрическим раздражением мозга таким образом, что при первом нажатии животные получали электростимул, а при втором — пищевое подкрепление (кусочек мяса или рыбы). Характер реакции самораздражения определялся по трем параметрам: 1) по скорости поедания определенного количества мяса (120 г) на фоне высокой пищевой возбудимости, 2) по максимальному количеству поедаемого мяса и 3) по скорости поедания максимального количества мяса (г/мин).

Прежде всего предстояло охарактеризовать с количественной стороны уровень активной пищедобывательной реакции у подопытных животных.

Как видно из табл. 3, время поедания определенного количества мяса (120 г) на фоне высокой пищевой возбудимости (после двух суток голодания) равнялось в среднем (из 30 опытов) 289 сек, количество максимально съеденного мяса — 345,0 г и скорость поедания всего мяса — 22 г/мин.

Под влиянием аминазина (в дозе 2—3 мг/кг) активная пищедобывательная реакция резко уменьшается, а при больших дозах полностью исчезает. Так, время поедания определенного количества мяса на фоне высокой пищевой возбудимости в среднем увеличилось на 361 сек, количество максимально поедаемого мяса — уменьшилось на 218,5 г и скорость поедания всего мяса уменьшилась на 11 г/мин.

Имипрамин отчетливо усиливает пищедобывательную реакцию, что, однако, проявляется не в изменении скорости поедания, а в увеличении количества съеденной пищи. На фоне имипрамина в дозе 3—7 мг/кг максимальное количество съеденного мяса увеличивается в 1,5—2 раза.

Результаты опытов по самораздражению представлены в табл. 4. Как видно из этой таблицы, характер реакции самораздражения с вентромедиального гипоталамуса, передней части вентрального гиппокампа и центральных ядер миндалины зависит от напряжения стимулирующего тока (напряжение тока увеличивалось от 0 до 6 в). Характер реакции самораздражения с хвостатого ядра, передней части ретикулярной формации



Влияние аминазина и имипрамина на пищедобывательную реакцию у животных

Время поедания 120 г мяса (в сек)						Максимальное поедание мяса (в г)						Скорость максимального поедания мяса (в г/мин)						
норма	после введения аминазина		р	после введения имипрамина		норма	после введения аминазина			после введения имипрамина			норма	после введения аминазина			после введения имипрамина	
	В. п.	Δ		В. п.	Δ		М. п.	Δ	р	М. п.	Δ	р		С. п.	Δ	р	С. п.	Δ
289	650	+361 ± 31	0,02	н	н	345	126,5	-218,5 ± 34	0,02	498	+153 ± 23	0,05	22	11	-11	0,02	н	н

Обозначения:

Норма — интактные кошки

В. п. — время поедания

М. п. — максимум поедания

С. п. — скорость поедания

Δ — изменение параметра относительно нормы

р — достоверность различия

н — нет достоверного отклонения относительно нормы

Таблица 4

Характер реакции самораздражения исследуемых мозговых структур  
при разной интенсивности стимуляции



Таблица 4

Характер реакции самораздражения исследуемых мозговых структур  
при разной интенсивности стимуляции

Параметры реакции самораздражения										
Время поедания 120 г мяса (в сек)										
Напряжение тока (в вольтах)	0,5—2,0				2,5—3,5			4—5,5		
Мозговые структуры	норма	В. п.	$\Delta$	р	В. п.	$\Delta$	р	В. п.	$\Delta$	р
Вентромедиальный гипоталамус	289	332	$+43$ $\pm 15$	0,02	336	$+47$ $\pm 28$	0,02	0		
Вентральный гиппокамп (передняя часть)	289	358	$+69$ $\pm 21$	0,1	544,5	$+255$ $\pm 155$	0,05			
Центральные ядра миндалины	289	н	н	н	451	$+162$ $\pm 32$	0,05			
Ретикулярная формация среднего мозга (передняя часть)	289	н	—	—	н	—	—	н	—	
Перегородка	289	н	—	—	н	—	—	н	—	
Хвостатое ядро	289	н	—	—	н	—	—	н	—	
Премоторная зона коры	289	н	—	—	н	—	—	н	—	



Параметры реакции самораздражения																			
Максимальное поедание мяса (в г)										Скорость максимального поедания (в г/мин)									
0,5—2,0				2,5—3,5			4,0—5,5			0,5—2,0				2,5—3,5			4,0—5,5		
норма	М. п	Δ	р	М.п.	Δ	р	М.п.	Δ	р	норма	С.п	Δ	р	С. п	Δ	р	С. п	Δ	р
345	262	—83,3 ±32,4	0,05	248	—97 ±15	0,05	О	—	—	22	19,2	—2,8 ±8,6	0,1	14	—8 ±5	0,05	О	—	—
345	н	н	н	230	—115 ±40	0,1	55	—290 ±80	0,05	22	н	н	н	12	—10 ±3	0,05	10,5	—11,5 ±4	0,05
345	н	—	—	216	129 ±25	0,05				22	н	—	—	12	—10 ±3	0,05			
345	н	—	—	н	—	—	н	—	—	22	н	—	—	н	—	—	н	—	—
345	н	—	—	н	—	—	н	—	—	22	н	—	—	н	—	—	н	—	—
345	н	—	—	н	—	—	н	—	—	22	н	—	—	н	—	—	н	—	—
345	н	—	—	н	—	—	н	—	—	22	н	—	—	н	—	—	н	—	—

Обозначения: О — отказ от нажатий; остальные обозначения те же, что и в табл. 3.



среднего мозга, перегородки и премоторной зоны коры не зависит от напряжения применяемого тока.

Первая группа мозговых образований может быть отнесена к зонам отрицательного подкрепления, вторая группа — к зонам индифферентного подкрепления относительно выбранной стимуляции.

Зависимость между характером реакции самораздражения и напряжением стимулирующего тока наиболее закономерно выявляется с вентромедиального гипоталамуса. При раздражении этой структуры током небольшого напряжения (1—2 в) время поедания 120 г мяса увеличивается на 43 сек, общее количество съеденного мяса уменьшается на 46,3 г и скорость поедания всего мяса уменьшается на 4,8 г/мин. При увеличении интенсивности стимуляции до 3,5 в скорость самораздражения еще более замедлялась, а при 4,5—5,5 в реакция самораздражения полностью прекращалась. Характер реакции самораздражения с передней части вентрального гиппокампа и центральных ядер миндалины в меньшей степени зависит от напряжения тока. Замедление скорости реакции в этих структурах обнаруживалось при более высоком напряжении тока (2,5—3 в), отчетливое подавление реакции наблюдалось только при 4,5—5 в, а полное прекращение самораздражения в этих опытах вообще не наблюдалось. Следовательно, из этой группы мозговых образований к наиболее отрицательным зонам может быть отнесен вентромедиальный гипоталамус.

Следует отметить, что реакция самораздражения с отрицательных зон подкрепления сопровождается отчетливыми двигательными и эмоциональными реакциями. Так, самораздражение с вентромедиального гипоталамуса сопровождалось резким откидыванием назад головы и передней части туловища, припаданием на правую переднюю лапу, подъемом левой лапы и реакцией избегания (уход за барьер в другую половину камеры). При этом оказалось, что чем выразительнее эти реакции, тем слабее самораздражение.

Реакция самораздражения с индифферентных зон не изменялась при увеличении интенсивности стимуляции. Если сопоставить параметры реакции самораздражения с этих структур с параметрами активной пище-



добывательной реакции, то видно, что они полностью совпадают. Эффекты индифферентного подкрепления также сопровождались моторными реакциями в виде сокращения век, прижатия ушей, отклонения головы и незначительными подергиваниями мышц мордочки. Эти двигательные проявления были настолько слабо выражены, что не оказывали тормозящего влияния на реакцию самораздражения.

Установив особенности реакции самораздражения у животных в нормальных условиях, мы перешли к опытам с введением нейропсихотропных средств. Аминазин и имипрамин вводились внутримышечно за 1—1,5 ч до начала опыта в дозах 2—7 мг/кг. В отдельных опытах применялись и более высокие (14 мг/кг) и совсем низкие дозы (0,5—0,7 мг/кг). В общем поведении животных под влиянием аминазина отмечалась некоторая заторможенность, вялость и сонливость. Имипрамин не оказывал влияния на общее состояние животных.

Результаты опытов по влиянию препаратов на реакцию самораздражения представлены на графике (рис. 4), из которого видно, что на фоне действия аминазина реакция самораздражения отчетливо понижается. Так, время поедания определенного количества мяса (120 г) на фоне высокой пищевой возбудимости увеличивается на  $361 \pm 20$  сек, количество всего съеденного мяса уменьшается на  $181,5 \pm 5$  г, а скорость поедания всего мяса уменьшается на  $13 \pm 2$  г/мин. Если сопоставить эти параметры с параметрами, характеризующими реакцию добывания пищи при действии аминазина, то видно, что они почти полностью совпадают. Такой свойственный влиянию аминазина уровень реакции приобретает постоянный характер для всех исследованных нами мозговых образований. Следует подчеркнуть, что этот уровень, в основном, не изменяется и при увеличении интенсивности стимуляции (см. рис. 4).

Все эти данные указывают на то, что аминазин обладает тормозящим влиянием на зоны отрицательного подкрепления головного мозга животных: на фоне действия препарата все исследуемые мозговые образования приобретают индифферентный характер. В связи с этим становится понятным, почему на фоне введения аминазина обнаруживаются, практически, одинаковые пара-



метры при исследовании реакции самораздражения с отрицательных и индифферентных зон, а также в опытах без стимуляции, при исследовании пищедобывательной реакции животных. Тормозящее влияние аминазина на зоны отрицательного подкрепления особенно наглядно выявляется в тех опытах, когда при полном

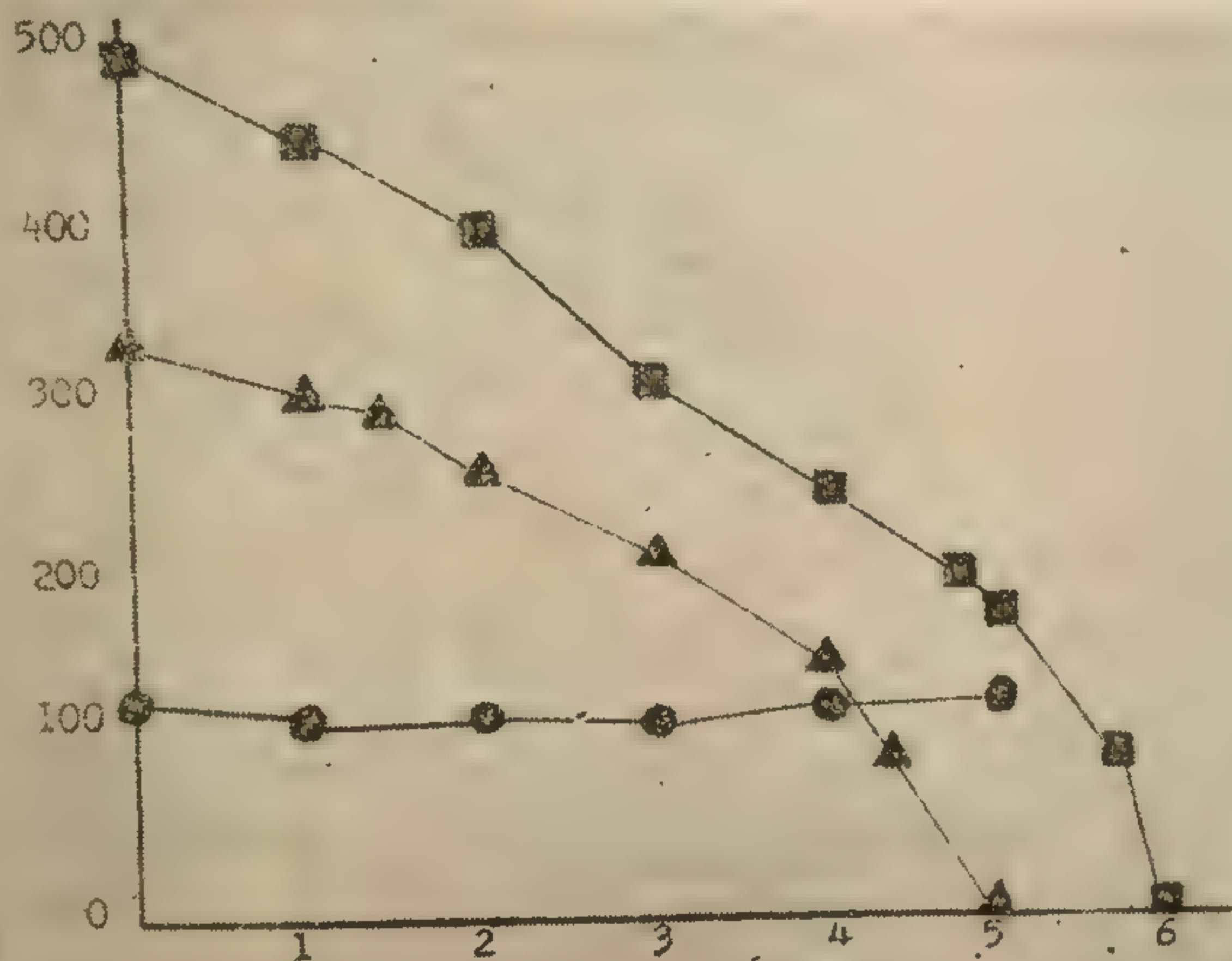


Рис. 4. Уровень реакции самораздражения с вентромедиального гипоталамуса при разной интенсивности стимуляции у интактных животных при введении аминазина и имипрамина.

По оси ординат — максимум поедания (в граммах); по оси абсцисс — напряжение тока (в вольтах).

Обозначения: треугольники — интактные кошки; квадраты — на фоне имипрамина, кружки — на фоне аминазина

отсутствии самораздражения введение аминазина восстанавливает реакцию до свойственных действию препарата величин.

Второй препарат, имипрамин, значительно усиливает реакцию самораздражения (табл. 5). Если сопоставить табл. 4 и 5, то видно, что время поедания определенного количества мяса на фоне высокой пищевой возбудимости не изменяется, а количество максимально поедаемого мяса отчетливо увеличивается: на 56—156 г



Таблица 5

Влияние имиπραмина на характер реакции самораздражения при разной интенсивности стимуляции

Мозговые структуры	Напряж. тока (в вольтах)	Параметры реакции самораздражения									
		Нор- ма	0,5—2,0			2,5—3,5			4,0—5,5		
			В, п	Δ	р	В, п	Δ	р	В, п	Δ	р
Вентромедиальный гипоталамус	289	340	+42 ±6	0,1	375	+86 ±11	0,05	390	+92 ±14	0,05	
Вентральный гиппокамп (передняя часть)	289	329	+40 ±5	0,1	645	+356 ±120	0,05				
Центральные ядра миндалины	289	н	—	—	н	—	—				
Ретикулярная формация среднего мозга (передняя часть)	289	н	—	—	н	—	—				
Перегородка	289	н	—	—	н	—	—				
Хвостатое ядро	289	н	—	—	н	—	—				
Премоторная зона коры	289	н	—	—	н	—	—				

Обозначения те же, что в табл. 3.

Обозначения те же, что в табл. 3.

Продолжение

Параметры реакции самораздражения



## Параметры реакции самораздражения

Максимальное поедание мяса (в г)										Скорость максимального поедания (в г/мин)									
Норм- ма	0,5—2,0			2,5—3,5			4,0—5,5			Норм- ма	0,5—2,0			2,5—3,5			4,0—5,5		
	М. п	Δ	р	М. п	Δ	р	М. п	Δ	р		С. п	Δ	р	С. п	Δ	р	С. п	Δ	р
498	418	—80 ±8	0,1	304	—138 ±30	0,05	202	—296 ±28	0,02	22	20	—2 ±3	0,1	11	—11 ±3	0,05	8	—14 ±9	0,05
498	410	—88 ±7	0,1	280	—162 ±40	0,05				22	18	—4 ±8	0,1	11	—11 ±4	0,05			
498	396	—102 ±5	0,05							22	н	—	—	н					
498	н	—	—	н						22	н	—	—	н					
498	н	—	—	380	—118 ±30	0,05				22	н	—	—	н					
498	н	—	—	н	—	—				22	н	—	—	н					
498	н	—	—	н	—	—				22	н	—	—	н					



в зависимости от интенсивности стимуляции. Таким образом, на фоне имипрамина реакция самораздражения устанавливается на более высоком уровне, но, в отличие от влияния аминазина, этот уровень не является постоянным, а зависит от характера мозговых образований и интенсивности стимуляции.

Зависимость характера реакции самораздражения от интенсивности стимуляции у животных при разном функциональном состоянии центральной нервной системы представлена на графике (рис. 4). Видно, что на фоне действия аминазина кривая реакции самораздражения имеет однообразный, монотонный уровень и почти не зависит от напряжения стимулирующего тока. На фоне действия имипрамина уровень кривой реакции самораздражения полностью отражает зависимость от характера мозговой структуры и напряжения применяемого тока. Чем больше выражен эффект отрицательного подкрепления и чем больше интенсивность стимуляции, тем меньше скорость самораздражения. Сопоставление кривых реакции самораздражения у интактных животных и у животных после введения имипрамина (см. рис. 4) показывает одинаковый характер зависимости. Следовательно, имипрамин не устраняет отрицательность подкрепляющих систем головного мозга, а в ряде опытов даже усиливает ее. Так, при исследовании влияния имипрамина на самораздражение с индифферентных зон наблюдалось отчетливое уменьшение скорости реакции при увеличении интенсивности стимуляции. Это указывает на то, что на фоне действия имипрамина индифферентные зоны подкрепления головного мозга животных приобретают отрицательный характер.

### Обсуждение результатов

Приведенные данные показывают, что исследование влияния аминазина и имипрамина на поведенческие реакции животных при раздражении и, в особенности, самораздражении различных образований мозга имеют большое значение как для понимания характера функциональных сдвигов, развивающихся в исследованных отделах центральной нервной системы, так и для уточнения структур головного мозга, на которые эти препараты оказывают избирательное влияние.



Результаты опытов с электростимуляцией различных подкорковых образований показали, что только эмоциональные реакции позволяют выявить особенности влияния исследованных препаратов на отдельные подкорковые структуры. Так, аминазин блокирует те подкорковые образования, раздражение которых вызывает у животных эмоциональные реакции. Имипрамин, наоборот, действует стимулирующим образом на эти структуры: на фоне имипрамина эмоциональные реакции не только не подавляются, но проявляются более отчетливо. Такое противоположное влияние обоих препаратов на эмоциональную возбудимость животных, очевидно, связано с разным характером функциональных сдвигов, которые происходят в центральной нервной системе под действием аминазина и имипрамина. Методом самораздражения нами было показано, что под влиянием аминазина отрицательные зоны подкрепления головного мозга приобретают индифферентный характер, а при введении имипрамина индифферентные зоны приобретают отрицательный характер. Можно думать, что устранение аминазином негативности отрицательных зон подкрепления головного мозга ведет к подавлению таких биологически отрицательных реакций, как недовольство, избегание, ярость и страх, а усиление этих эмоций имипрамином, по-видимому, связано со стимулирующим влиянием препарата на зоны отрицательного подкрепления.

При выяснении механизма неоднородного влияния аминазина и имипрамина на реакцию самораздражения надо исходить из особенностей этой реакции. Самораздражение является сложной реакцией. Она состоит из двух компонентов: из условнорефлекторной двигательной реакции нажатия на педаль и безусловнорефлекторного подкрепления — пищевого и электрического. Соотношение этих двух компонентов реакции должно определить эффект самораздражения в целом. По-видимому, аминазин подавляет прежде всего условную двигательную реакцию, в связи с чем уменьшается частота нажатий на педаль, увеличивается время поедания и уменьшается количество поедаемой пищи. Реакция активного добывания пищи устанавливается на определенном сниженном, характерном для влияния аминази-



на, уровне. Если на фоне действия препарата исследовать реакцию самораздражения, то оказывается, что этот характерный для аминазина уровень реакции остается неизменным для всех изучаемых нами мозговых структур при разной интенсивности стимуляции. Можно поэтому думать, что аминазин оказывает блокирующее влияние на отрицательные зоны подкрепления головного мозга животных: на фоне действия аминазина отрицательные зоны приобретают индифферентный характер.

Таким образом, аминазин, с одной стороны, подавляет условнорефлекторную двигательную реакцию нажатия на педаль, что должно ослабить самораздражение, с другой стороны, аминазин оказывает тормозящее действие на отрицательные зоны подкрепления, что должно усилить самораздражение. В наших опытах на фоне действия аминазина реакция самораздражения отчетливо уменьшается. Следовательно, тормозящее влияние препарата на условнорефлекторную двигательную реакцию нажатия на педаль является преобладающей и скорость самораздражения уменьшается.

В противоположность аминазину, имипрамин усиливает реакцию самораздражения. Этот эффект может быть связан или с усилением пищевой возбудимости животных, или же с уменьшением отрицательности подкрепляющих систем мозга. При введении имипрамина реакция добывания пищи резко усиливается, в связи с чем увеличивается общее количество съеденного мяса. Следовательно, под влиянием имипрамина усиливается пищевая возбудимость животных. Что касается влияния имипрамина на негативность подкрепляющих систем мозга, то она не уменьшается или даже усиливается. Но усиление реакции нажатия на педаль значительно выше, чем усиление отрицательности зон подкрепления головного мозга, и реакция самораздражения на фоне действия имипрамина отчетливо повышается.

Неоднородное влияние аминазина и имипрамина на реакцию самораздражения согласуется с результатами наших предыдущих серий опытов, а также с литературными данными о неодинаковом действии аминазина и имипрамина на различные нервные структуры и функции.

Рядом  
ний уста  
тех нерв  
которые во  
дражите  
эффект  
аминазин  
и ретику  
ших опы  
тельного  
зано с ег

Трудн  
усиления  
креплен  
клиничес  
Эксперим  
мина на  
речивый  
считают,  
действие  
стимули  
ческих с  
исследов  
что ими  
будимос  
гает, чт  
централ  
является  
рата. Ст  
имипра  
чески по  
этот эф  
на адре

В на  
рицател  
также м  
действи  
исследу

В ог  
мы наб  
дуемых  
возмо



Рядом экспериментальных и клинических исследований установлено, что аминазин подавляет активность тех нервных образований ретикулярной формации, которые возбуждаются биологически отрицательными раздражителями [1, 2, 6, 12, 18, 21, 32 и мн. др.] Такой эффект авторы объясняют аденолитическим действием аминазина на адренергические структуры гипоталамуса и ретикулярной формации. Можно думать, что и в наших опытах устранение аминазином эффекта отрицательного подкрепления головного мозга животных связано с его аденолитическим действием.

Труднее объяснить полученные нами данные об усилении имипрамином эффекта отрицательного подкрепления в головном мозгу животных. Имипразин по клиническому эффекту является антидепрессантом. Экспериментальные же исследования действия имипрамина на центральную нервную систему имеют противоречивый характер. Одни авторы [21, 12, 8, 9, 10 и др.] считают, что имипразин оказывает такое же седативное действие, как и аминазин. Другие авторы наблюдали стимулирующее влияние препарата на ряд физиологических систем организма. Так, электрофизиологические исследования мексиканских авторов [23, 28] показали, что имипразин в малых и средних дозах повышает возбудимость гипоталамических структур. Сигг [29] полагает, что тофранил сенситизирует адренорецепторы центральной нервной системы к норадреналину и что это является основой антидепрессивного эффекта препарата. Стейн [30] методом самораздражения показал, что имипразин на фоне амфетамина усиливает биологически положительные реакции. Автор также связывает этот эффект с возбуждающим действием имипрамина на адренергические структуры.

В наших опытах усиление имипрамином эффекта отрицательного подкрепления головного мозга животных также может быть связано с адреносенситизирующим действием препарата на адренергические структуры исследуемых нами мозговых образований.

В опытах с применением прямоугольных стимулов мы наблюдали три типа реакций со стороны исследуемых нами мозговых структур. Такая неоднородность, возможно, связана с различным уровнем лабильности



этих мозговых образований. Так, в 1-й группе подкорковых образований, в которых пороги реакций понижаются при увеличении частоты раздражения, лабильность, по-видимому, наиболее высокая. Подкорковые структуры, реагирующие на стимуляцию по типу 2-й группы, обладают более низкой лабильностью, поскольку при увеличении частоты стимуляции от 100 до 1000 гц порог перестает понижаться. В 3-й группе мозговых образований лабильность наиболее низкая, так как эти структуры реагируют понижением порога на повышение частоты стимулирующего тока только до 50 гц. При дальнейшем увеличении (до 1000 гц) пороги реакций не изменяются.

Под влиянием аминазина пороги реакций на электро-стимуляцию повышаются почти во всех подкорковых структурах. После введения имипрамина пороги реакций либо не изменяются, либо несколько понижаются. Следовательно, аминазин понижает, а имипрамин не изменяет или повышает возбудимость подкорковых образований. Несмотря на такое различие, почти все подкорковые структуры начинают под влиянием обоих препаратов однозначно реагировать на различные частоты стимулирующего тока, — пороги реакций понижаются при увеличении частоты раздражения от 10 до 1000 гц.

Поскольку понижение возбудимости (например, анэлектротонического типа) обычно сочетается с повышением лабильности тканей [3, 5, 7], можно думать, что и в наших опытах аминазин, понижая возбудимость мозговых структур, повышает их лабильность. Менее понятно влияние имипрамина на лабильность подкорковых структур, так как препарат изменяет типы их реагирования аналогично аминазину, не понижая возбудимости мозговых образований. Возможно, что однозначное влияние обоих препаратов на лабильность связано с их действием на разные типы торможения: деполяризационное торможение (Введенского) и гиперполяризационное, играющие столь важную роль в деятельности центральной нервной системы [3, 5, 7]. Выяснение этого вопроса требует дальнейших исследований.

1. Анох им. II.
2. Анох лекса,
3. Бели цессов,
4. Брей Механи
5. Васи
6. Волк и мед.,
7. Голн при ос
8. Лапи XIII, 4,
9. Левтс IV, 572
10. Левтс
11. Лилл подкорк низмы
12. Машк ская XII, 2,
13. Олдз методом 1963, 19
14. Delga New-Jor
15. Deutch
16. Gast
17. Hess V
18. Hiebel taux Par
19. Lenna Physiolo
20. Masse
21. Monier 16, 430.
22. Nakao
23. Naquet sultats d France, I
24. Olds J. 419.
25. Olds J.
26. Person
27. Robert
28. Rubio-
29. Sigg E 75.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин П. К. Актовая речь. 1958. Изд. 1-го Моск. мед. ин-та им. И. М. Сеченова.
2. Анохин П. К. Электрофизиологический анализ условного рефлекса, М., 1958.
3. Белицкий Г. Ю. Ионные механизмы основных нервных процессов, Л., 1958.
4. Брейди Дж. Палеокортекс и мотивация поведения. В кн.: Механизмы целого мозга, М., 1963, 138.
5. Васильев Л. Л. Сов. невропатол., 1941, 6, 429.
6. Волкова В. Д. и Хананашвили М. М. Бюл. эксп. биол. и мед., 1962, 54, 9, 65.
7. Голиков Н. В. Физиологическая лабильность и ее изменение при основных нервных процессах. Изд. ЛГУ, 1950.
8. Лапин И. П. Ж. невропатол. и психиатр. (Москва), 1963, I, XIII, 4, 613.
9. Левтова Ф. А. Ж. невропатол. и психиатр., (Москва), 1963, IV, 572.
10. Левтова Ф. А. Бюл. эксп. биол. и мед., 1965, 11, 54.
11. Лилли Дж. Мотивированное поведение при раздражении подкорковых структур. Старт- и стоп-реакции. В кн.: Механизмы целого мозга, М., 1963, 323.
12. Машковский М. Д., Ильюченко Р. Ю., Островская Р. У. Ж. невропатол. и психиатр. (Москва), 1962, I, XII, 2, 178—182.
13. Олдз Дж. Выявление подкрепляющих систем головного мозга методом самораздражения. В кн.: Механизмы целого мозга. М., 1963, 199—231.
14. Delgado José M. R. Free behavior and brain stimulation. New-Jork a. London, 1964.
15. Deutch I. A., J. Biol., 4, 2, 183.
16. Gastaut H., J. psychol. norm. pathol., 1952, 45, 257.
17. Hess W. R. Monatsch. Psychiatr. Neurol., 1954, 3, 17.
18. Hiebel G., Bonvalet M. et. Dell P. La semaine des Hôpitaux Paris, 1954, 37, 2346.
19. Lennan H., Emmons P. R., Plummer P. M. Canad. J. Physiol. and pharmacol., 1964, 42, 3, 329.
20. Masserman J. H. Psychosomat. Med. 1941, 3, 3.
21. Monier M., Krupp P. Schweiz. Med. Wochenschr., 1959, 89, 16, 430.
22. Nakao H. Am. J. Physiol., 1958, 194, 411.
23. Naquet R. Sur les fonction du rhinencephale d'après les résultats de la stimulation ches le chat. Thesis. Univ. of Marseille, France, 1953.
24. Olds J. A., Milner P. J. comp. Physiol., Psychol., 1954, 47, 419.
25. Olds J. A. Physiological Rev., 1962, 42, 554.
26. Person N. Acta Physiol. Scand., 1962, 55 (2/3), 276.
27. Roberts W. W. Comp. a. phys. Psychol., 1958, 51, 4, 391.
28. Rubio-Chevannier H. Exp. Neurol., 1961, 4, 214.
29. Sigg E. B. Canad. Psychiat. Ass. J., 1959, 4, Special Suppl, 75.



30. Stein J. Recent Advances Biol. Psychiatr., 1962, 4268.
31. Terzian H. Rasegna di Neurol. veget, 1952, 4—5, 211.
32. Terzian H. Semaine des Hôpitaux Paris, 1954, 30, 14, 838.
33. Wilkinson H. A. J. compar. Neurol., 1963, 121, 3, 425.

## EFFECT OF IMIPRAMINE AND CHLORPROMAZINE ON BEHAVIORAL REACTIONS PRODUCED BY STIMULATION AND SELFSTIMULATION OF SOME SUBCORTICAL STRUCTURES OF THE CAT BRAIN

*F. A. Levtova and V. B. Slesin*

About 30 deep brain structures were studied in cats with implanted electrodes. Imipramine (1—12 mg/kg) intensified emotional reactions («escape», «false rage», «true rage», «fear»), produced by electrical stimulation of subcortical structures, especially of ventral hippocampus, centrolateral thalamus, whereas chlorpromazine (1—20 mg/kg) inhibited them. Motor reactions were not changed by both drugs. Indifferent reactions from some structures (e. g. n. reunies, p. reticularis, pedunculi cerebri, tractus mammillothalamicus) were inhibited by chlorpromazine and became emotional-like after imipramine treatment. Highest doses of both drugs (about 20 mg/kg) suppressed all types of reactions.

In controls for selfstimulation experiments, after 2 days of starvation imipramine (3—7 mg/kg) significantly increased the maximal quantity of eated meat, but chlorpromazine (2—3 mg/kg) decreased it. In experiments with selfstimulation (first pressing resulted in brain stimulation, the second one in receiving meat reinforcement) imipramine enhanced selfstimulation and chlorpromazine inhibited it.

Труды Л  
т. XLV

РАЗЛИ  
ЗИЛА  
ХОЛИ

Л. Х

Централь  
Тартуског  
психоневр  
датель —

Как и  
туры (г  
центр  
вием [1  
фармако  
тами хо  
тестах д  
нергизм  
антидепр  
но один  
специали  
ных жи  
холинол  
Поня  
ханизмо  
ство ант

\* Пред  
ременные  
ститут, 3—



## РАЗЛИЧНОЕ ВЛИЯНИЕ ИМИПРАМИНА И АМИ- ЗИЛА НА ЭФФЕКТЫ МИКРОИНЪЕКЦИЙ АЦЕТИЛ- ХОЛИНА И СЕРОТОНИНА В МИНДАЛЕВИДНЫЙ КОМПЛЕКС КОШКИ \*

*Л. Х. Алликметс, В. А. Вахинг, И. П. Лапин*

Центральная медицинская научно-исследовательская лаборатория  
Тартуского университета, Тартуская республиканская клиническая  
психоневрологическая больница. Отдел психофармакологии (руково-  
дитель — *И. П. Лапин*) Ленинградского психоневрологического ин-  
ститута им. В. М. Бехтерева

Как известно, антидепрессанты трициклической струк-  
туры (группа имипрамина) обладают значительным  
центральной и периферическим холинолитическим дейст-  
вием [11, 24, 26], что определяет сходство многих из  
фармакологических эффектов антидепрессантов с эффек-  
тами холинолитиков. В наиболее широко используемых  
тестах для оценки антидепрессантов на животных (си-  
нергизм с фенамином и антагонизм с резерпином)  
антидепрессанты и холинолитики оказывают качествен-  
но одинаковое действие [23]. Приходится изыскивать  
специальные экспериментальные приемы на лаборатор-  
ных животных [23] для различения антидепрессантов и  
холинолитиков.

Понятно, что для выяснения фармакологических ме-  
ханизмов антидепрессивного действия важнее не сход-  
ство антидепрессантов и холинолитиков, а их качествен-

\* Предварительные результаты доложены на конференции «Сов-  
ременные психотропные средства», I Московский медицинский ин-  
ститут, 3—4 февраля 1967 г. (И. П. Лапин и Л. Х. Алликметс, 1967).



ное различие, которое может открыть перспективу в исследовании фармакологических эффектов, более специфических для антидепрессантов. Выявление качественных различий будет также способствовать установлению физиологических и биохимических основ депрессивных состояний.

Для продолжения наших исследований [1, 8, 9, 22, 23] по сравнению эффектов антидепрессантов и холинолитиков мы избрали влияние этих препаратов на миндалевидный комплекс лимбической системы. Выбор именно этой структуры определялся тем, что она имеет важное значение в действии психотропных препаратов [2] и, в частности, антидепрессантов [12, 16, 17]. Поскольку миндалина играет существенную роль в интеграции эмоционального поведения [2, 10, 20], исследование ее участия в механизме действия антидепрессантов — препаратов, преимущественно влияющих на настроение, представлялось особенно перспективным.

Из биогенных аминов мозга в миндалине содержится много ацетилхолина [15] и серотонина [14, 19]. Поэтому мы решили начать исследование с оценки влияния ими-прамина и амизила — наиболее типичных представителей классов антидепрессантов и холинолитиков — на эффекты ацетилхолина и серотонина, вводимых через стереотаксически вживленные иглы непосредственно в миндалину.

### Методика

Опыты выполнены на 14 кошках обоего пола, весом 1,8—4 кг.

Введение растворов ацетилхолина и серотонина (оба 1%-ные) в миндалину производили с помощью инъекционной системы, состоящей из проводящей (направляющей) иглы, инъекционной иглы, полиэтиленовой трубки и микроинъектора. Проводящую иглу (наружный диаметр 1 мм, длина 10 мм) вживляли в мозг с помощью венгерского стереотаксического прибора типа Gyártási SZ и фиксировали к черепу стирокрилом. В верхней части иглы (выше манжетки, в 3 мм от верхнего края) помещалась резиновая мембрана, предохраняющая полость иглы от загрязнения. Сверху на иглу



после окончания опыта навинчивался металлический колпачок. Перед введением инъекционной иглы в направляющую иглу мембрану обрабатывали 96° спиртом.

Инъекционную иглу (наружный диаметр 0,5 мм, длина 22, 24 и 26 мм) стерилизовали перед опытом и вводили в направляющую иглу плавным нажатием и аккуратным проколом мембраны (животные лишь изредка реагировали движением головы на момент введения). Фиксировали инъекционную иглу завинчиванием по резьбе внутренней поверхности верхней части направляющей иглы.

Полиэтиленовую трубку (внутренний диаметр 1 мм, длина 1,5 м) соединяли прочно с верхним концом инъекционной иглы и с микроинъектором.

Микроинъектор (из комплекта венгерского стереотаксического прибора Gyártási SZ) позволял вводить объемы растворов от 0,0005 мл. В большинстве проб мы вводили 0,005—0,02 мл и, следовательно, 50—200 мкг ацетилхолина и серотонина. Микроинъектор находился вне камеры, и полиэтиленовая трубка через отверстие в крыше камеры соединяла его с инъекционной иглой, укрепленной на голове кошки. Трубка имела достаточную длину и не ограничивала перемещения кошек по камере.

Каждой кошке вживляли 2 или 3 проводящих иглы. В одном опыте растворы вводили только через одну иглу (унилатерально). Помимо проводящих игл, в мозг были вживлены отводящие электроды для регистрации ЭЭГ (глубокие для отведения потенциалов от лимбических структур и гипоталамуса и короткие игольчатые, вколачиваемые в череп, — для отведения корковых потенциалов). В большинстве опытов регистрировали корковую ЭЭГ, чтобы судить о наличии активации.

В камеру размером 80 × 80 × 120 см со стеклянной передней стенкой в каждом опыте помещали одновременно двух кошек, чтобы иметь возможность наблюдать среди возможных поведенческих реакций те, которые направлены на другую особь. В настоящей работе сообщаются данные только об изменениях поведения (данные об ЭЭГ не включены).

**Контроль.** Применяли 3 формы контроля.

1. *Гистологический контроль локализации внутрен-*



него конца инъекционных игл производился по методике, описанной ранее [3]. Контроль показал, что в миндалевидном комплексе большинство игл локализовалось в передней, центральной и дорзальной областях.

2. *Контроль распределения введенного раствора.* Без него не существовало свидетельств, где находится введенный системой раствор, преодолевает ли инъекционная система сопротивление ткани мозга и остается ли раствор в зоне конца инъекционной иглы или распространяется вверх по щели между наружной поверхностью иглы и стенкой хода в мозговой ткани. Для визуального контроля вводили системой растворы красителей. Введение их в объемах, применявшихся в опытах и в 2—4 раза их превышающих, в ткань мозга, извлеченного из только что убитого животного, показало, что краситель остается у конца иглы.

3. *Контроль неспецифических факторов раздражения.* Для контроля осмотического фактора вводили физиологический раствор, для контроля влияния pH — физиологический раствор с добавлением соляной кислоты или щелочи до получения pH растворов ацетилхолина и серотонина. Введение контрольных растворов всем подопытным кошкам не изменяло их поведения.

\*

\*      \*

Имипрамин и амизил для внутримышечных введений в нашей работе использованы в неравных дозах. Были выбраны такие дозы, которые у кошек оптимальны для типичного действия каждого из препаратов: холинолитического — для амизила [5] и «антидепрессивного» — для имипрамина [6]. Поэтому сравнение эффектов этих двух препаратов, как типичных представителей групп холинолитиков и антидепрессантов, правомерно.

### Результаты

Полученные данные представлены в табл. 1 и 2. После контрольных микроинъекций ацетилхолина в миндалину, с которых начинались эксперименты, у кошек наблюдалось во всех 19 опытах усиление моторики и вегетативных симптомов. Усиление моторики проявлялось в настораживании, поворотах головы и туловища и в 3 из



19 опытов — в судорожных припадках. Усиление вегетативной выразилось в частом облизывании, реже — саливации, расширении зрачков, предвотном состоянии (в 2 опытах). Лишь в 2 опытах из 19 ацетилхолин вызывал аффективно-эмоциональную реакцию (двигательное беспокойство, тревожный взор, мяукание, агрессивную позу).

Таблица 1

Влияние имиπραмина и амизила на эффекты микроинъекций ацетилхолина в миндалину кошек

Препарат внутримышечно за 45 мин до микроинъекции	Всего опы- тов	Изменение реакций на введение ацетилхолина в миндалину		
		моторной	вегетативной	судорожной
Имипрамин	10	↓ (10)	↓ (6) 0 (3) ↑ (1)	↓ (1)*
Амизил	10	↑ (9) 0 (1)	↑ (5) 0 (5)	0 (1) ↑ (2)**

Дозы имиπραмина: в 3 опытах — 1 мг/кг, в двух — 5 мг/кг, в 5-ти 10 мг/кг.

Дозы амизила: в 3 опытах — 0,5 мг/кг, в 7-ми — 1 мг/кг.

\* Контрольная микроинъекция ацетилхолина вызвала большой судорожный припадок с тонико-клоническими судорогами; на фоне имиπραмина судороги не возникли.

\*\* После амизила (1 мг/кг) микроинъекция ацетилхолина вызвала такой же по интенсивности судорожный припадок, как и в контрольной пробе; в 2 опытах на фоне амизила возникли клонические судороги, отсутствовавшие после контрольных микроинъекций ацетилхолина.

Обозначения: ↓ — ослабление, ↑ — усиление реакций.

Как видно из табл. 1, предварительное внутримышечное введение имиπραмина во всех опытах значительно тормозило вызываемое микроинъекцией ацетилхолина усиление моторной активности. Примечательно в этом отношении устранение имипрамином большого судорожного припадка у 1 кошки (обычно, если в первой контрольной пробе ацетилхолин вызывал судороги, он действовал так и в последующих пробах). Активация вегетативных реакций уменьшалась примерно у половины кошек.



Амизил оказывал отчетливо противоположное имипрамину действие. Он почти во всех опытах резко усиливал активацию моторики, вызываемую ацетилхолином. Это проявлялось особенно ярко в усилении амизилом судорожного эффекта ацетилхолина.

В 14 контрольных опытах с микроинъекциями серотонина в миндалину наблюдали, как и в опытах с ацетилхолином, повышение моторики (настораживание, ориентировочную реакцию) и вегетатики (облизывание).

Отличием от эффектов ацетилхолина является отсутствие поворотов головы и туловища, судорог, предрвотного состояния после инъекций серотонина. Кроме того, в 2 из 14 опытов наблюдали возникновение у кошек сонливого состояния после введения серотонина.

Таблица 2

Влияние имипрамина и амизила на эффекты микроинъекций серотонина в миндалину

Препарат внутримышечно за 45 мин до микроинъекции	Всего опы- тов	Изменение реакций на введение серотонина в миндалину		
		моторной	вегетативной	возникновение рвоты
Имипрамин	5	↓ (4) 0(1)	↑ (4) 0(1)	4
Амизил	9	↑ (8) 0(1)	↑ (4) 0(5)	0*

Дозы имипрамина: в 3 опытах — 1 мг/кг, в 2-х — 10 мг/кг.

Дозы амизила: в 4 опытах — 0,5 мг/кг, в 5-ти — 1 мг/кг.

\* В 2 опытах после микроинъекции серотонина на фоне амизила возникло предрвотное состояние.

Обозначения: ↓ — ослабление, ↑ — усиление реакций.

Данные, приведенные в табл. 2, показывают, что имипрамин и амизил по-разному влияют и на эффекты серотонина. На моторику они влияют противоположно: имипрамин уменьшает, амизил усиливает эффекты серотонина. На вегетативные реакции оба препарата влияют качественно сходно, но имипрамин значительно сильнее, что выражается в альтернативной форме возникновением рвоты. В контрольных опытах рвота не наблюдалась ни разу. Возникновение рвоты говорит о значительном усилении действия серотонина имипрамином.



## Обсуждение

При рассмотрении влияния любого препарата, вводимого обычными путями, на эффекты микроинъекций другого вещества непосредственно в какую-либо мозговую структуру, возникает общий вопрос, обязательный и для нашей работы. Где происходит взаимодействие двух препаратов? В одной и той же структуре или в разных?

В нашей работе ацетилхолин и серотонин воздействуют на место их введения, то есть непосредственно на миндалину. Неизвестно, влияют ли имипрамин и амизил на эффекты ацетилхолина и серотонина за счет действия также на миндалину или на какую-либо иную, связанную с ней структуру и уже через нее на миндалину. Для имипрамина, оказывающего непосредственное действие на миндалину [17], такое же действие и в наших опытах более вероятно, чем для амизила. Синергизм (а не антагонизм, как можно было ожидать) сильного холинолитика амизила с ацетилхолином плохо согласуется с предположением, что оба вещества взаимодействуют в одной структуре. Скорее, амизил действует в основном на какую-то другую структуру и через нее повышает чувствительность миндалины к ацетилхолину.

Для ответа на поставленные вопросы необходимо провести эксперименты с непосредственным введением всех пар исследованных веществ в миндалину. Такие эксперименты сейчас нами проводятся. Если при непосредственном последовательном введении в миндалину оба препарата (например: амизил — ацетилхолин или амизил — серотонин) взаимодействуют, как и при введении первого из них внутримышечно, можно предположить, что амизил влияет на эффекты ацетилхолина и серотонина за счет своего действия на миндалину. Если же будут получены иные результаты, — это значит, что препарат (амизил и имипрамин), введившийся в предыдущих опытах внутримышечно, влияет не на миндалину прямо, а изменяет ее чувствительность к медиаторам опосредствованно через другую (другие) структуры.

Усиление вегетативных эффектов серотонина под влиянием имипрамина, вплоть до возникновения рвоты, наблюдается при введении серотонина не только в миндалину, но и в гипоталамус и перегородку (Вахинг и



соавторы). Амизил усиливал вегетативные эффекты серотонина в значительно меньшей степени.

Синергизм с серотонином интересен прежде всего потому, что имеются клинические данные о способности триптофана (особенно на фоне торможения моноаминоксидазы) повышать настроение у психически больных [13].

Потенцирование имипрамином вегетативных эффектов серотонина обнаружено в тех же феноменах (сокращение третьего века, подъем кровяного давления у кошек, гипертермия у кроликов и крыс), где имипрамин потенцирует действие норадреналина [6, 7, 21]. Тем не менее потенцирование эффектов серотонина имипрамином не обсуждалось в связи с возможным механизмом антидепрессивного действия, в то время как синергизм имипрамина и норадреналина был использован еще в 1959 г. в созданной Сиггом [25] широко распространенной гипотезе об адреносенсибилизирующей основе антидепрессивного действия имипрамина.

Возможно, что усиление эффектов серотонина антидепрессантами группы имипрамина именно в лимбических структурах и гипоталамусе имеет отношение к антидепрессивному действию и заслуживает большего внимания, чем ему уделяли до сих пор, сосредоточив интерес почти исключительно на холинергических и адренергических системах [6, 7, 18, 21].

Антагонизм имипрамина с ацетилхолином, введенным в миндалину, весьма вероятно, связан с тормозящим действием имипрамина в этой структуре, описанным в литературе [12, 16, 17]. Угнетение имипрамином и другими антидепрессантами миндалевидного комплекса лежит в основе подавления этими препаратами агрессивного поведения животных и явлений стресса [12, 16, 17]. Известно, что явления напряжения, раздражительности, ажитации, а также стресс составляют существенную часть природы депрессии. Вполне вероятно, что эти явления имеют амигдаллярную локализацию.

Хотя нет прямых доказательств того, что активность миндалины в отношении организации агрессивного поведения и стресса имеет холинергическую природу, можно предположить, что это именно так.

Поскольку имипрамин, непосредственно введенный в

миндалину  
при его  
жить, что  
посредст  
преиму  
няя боль  
сивным

У ко  
иглами  
ное внут  
10 мг/кг  
тилхолин  
судороги  
ных реак  
Внутрим  
зывало п

По-ра  
цию мото  
серотонин  
зил — уси  
ливаются  
прамина  
прамина

Обсуж  
тилхолин  
антидепре

1. Аллик
  2. Аллик
  3. Аллик
  4. Вахин
  5. Денис
  6. Лапин
  7. Лапин
  8. Лапин
- «Медиц  
1964, 10  
эксп. би  
613.  
леева, 19  
им. В. М



миндалину, уменьшает агрессивность животных, как и при его введении внутрибрюшинно [17], можно предположить, что и антагонизм с ацетилхолином обусловлен непосредственным действием имиπραмина на миндалину, преимущественно на ее базолатеральную часть. Последняя больше других областей миндалины связана с агрессивным поведением и стрессом.

### Заключение

У кошек с вживленными в миндалевидный комплекс иглами в условиях свободного поведения предварительное внутримышечное введение имиπραмина (1, 5 и 10 мг/кг) тормозило вызываемое микроинъекцией ацетилхолина в миндалину усиление моторной активности и судороги. Вызванная ацетилхолином активация вегетативных реакций уменьшалась примерно у половины кошек. Внутримышечное введение амизила (0,5 и 1 мкг/кг) оказывало противоположное имипрамину действие.

По-разному влияли имипрамин и амизил на активацию моторики, вызванную непосредственным введением серотонина в миндалину: имипрамин уменьшает, амизил — усиливает. Вегетативные эффекты серотонина усиливаются под влиянием обоих препаратов. Действие имиπραмина значительно сильнее. На фоне действия имиπραмина (но не амизила) серотонин вызывал рвоту.

Обсуждается возможное значение антагонизма с ацетилхолином и синергизма с серотонином в механизме антидепрессивного эффекта имиπραмина.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Алликметс Л. Х. Уч. зап. Тартуского университета, раздел «Медицина», 1964, 9, 123.
2. Алликметс Л. Х. Ж. невропатол. и психиатр. (Москва), 1964, 10, 1241.
3. Алликметс Л. Х. Ж. высш. нервн. деят., 1966, 6, 1082.
4. Вахинг В. А., Алликметс Л. Х., Лапин И. П. Бюлл. эксп. биол. и мед. (в печати).
5. Денисенко П. П. Центральные холинолитики, Л., 1965.
6. Лапин И. П. Ж. невропатол. и психиатр. (Москва), 1963, 4, 613.
7. Лапин И. П. Ж. Всесоюзн. хим. общества им. Д. И. Менделеева, 1964, 9, 4, 438.
8. Лапин И. П. Тр. Ленингр. науч.-исслед. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева, Л., 1966, т. XXXIV, 31.



9. Лапин И. П., Алликметс Л. Х. Современные психотропные средства (Материалы конференции), 1 Моск. мед. ин-т, М., 1967, 97.
10. Саарма Ю. М., Алликметс Л. Х. 18-й Международный психологический конгресс, М., Симпозиум, 8, 65.
11. Щелкунов Е. Л. Тр. Ленингр. науч.-исслед. психоневролог. ин-та им. В. М. Бехтерева, Л., 1966, т. XXXIV, 81.
12. Allikmets L. H., Lapin I. P. Int. J. Neuropharmacol., 1967, 6, 99.
13. Durell J., Schildkraut J. Y. In American Handbook of Psychiatry, 1966, 3, 423.
14. Eichler O., Farah A. (Eds.) 5-Hydroxytryptamine and Related Indolealkylamines, Handbook der exper. Pharmacol., Berlin, 1966, 19.
15. Hebb C., Silver A. J. Physiol., 1956, 134, 718.
16. Horovitz Z. Psychosomatics, 1965, 6, 281.
17. Horovitz Z. In Recent Advances in Biological Psychiatry, 1966, 8, 21.
18. Garattini S., Dukes M. N. G. (Eds.) Antidepressant Drugs, Amsterdam, 1967.
19. Garattini S., Valzelli L. Serotonin, Amsterdam, 1965.
20. Goddard G. V. Psychol. Bull., 1964, 62, 89.
21. Lapine I. P. Therapie, 1964, 19, 1107.
22. Lapin I. P. In Antidepressant Drugs (Eds. Garattini S., Dukes M. N. G.), Amsterdam, 1967, 266.
23. Lapin I. P. Psychopharmacologia, 1967, 11, 79.
24. Loew D., Taeschler M. In Neuropsychopharmacology (Eds. Bente D., Bradley P. B.), Amsterdam, 1965, 4, 404.
25. Sigg E. B. Canad. Psychiatr. Ass. J., 1959, 4, Spec., Suppl., 75.
26. Votava Z., Benesova O., Bohdanecky Z. Prod. et probl. pharmac., 1965, 20, 121.

## DISSIMILAR INFLUENCES OF IMIPRAMINE AND BENACTYZINE ON EFFECTS OF MICROINJECTIONS OF ACETYLCHOLINE AND SEROTONIN INTO AMYGDALOID COMPLEX IN CATS

*L. H. Allikmets, V. A. Vahing, I. P. Lapin*

In cats with needles implanted into amygdaloid complex pretreatment with imipramine (1, 5 and 10 mg/kg, i. m.) inhibited activation of behavior and seizures, produced by microinjection of acetylcholine into this structure. Acetylcholine-produced activation of vegetative reactions was diminished in a half of cats. Benactyzine (0.5 and 1 mg/kg, i. m.) had effect opposite to that of imipramine.



Imipramine and benactyzine differently influenced the activation of motor reactions produced by microinjection of serotonin into amygdala: imipramine decreased that activation but benactyzine increased it. Vegetative effects of serotonin were enhanced by both drugs, but the action of imipramine was much stronger. After pretreatment with imipramine (but not with benactyzine) serotonin produced vomiting.

A possible role of antagonism to acetylcholine and synergism with serotonin in the mode of antidepressant effect of imipramine is discussed.

---



## ВЛИЯНИЕ ИМИПРАМИНА И АМИНАЗИНА НА СООТНОШЕНИЕ ОБОРОНИТЕЛЬНОГО КОМПОНЕНТА РЕАКЦИИ ПИЩЕВОГО ВЫБОРА И ДВИГАТЕЛЬНОГО ОБОРОНИТЕЛЬНОГО УСЛОВНОГО РЕФЛЕКСА У СОБАК

Ф. А. Левтова

Отдел нейрофизиологии (руководитель — Г. Ю. Белицкий) Ленинградского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева

Применение имипрамина (тофранила) и аминазина в клинической практике показало, что они являются весьма эффективными средствами при различных по своей природе психических заболеваниях. Аминазин применяется при психомоторном возбуждении различной этиологии [21, 25, 22], тофранил — при депрессивных состояниях различного генеза [17, 23, 32, 31, 30].

Однако во многих экспериментальных работах, посвященных исследованию механизма действия аминазина и тофранила, обнаружено, что оба препарата обладают качественно однородными эффектами на разные функциональные системы [14, 28, 33, 34].

В нашей предыдущей работе были представлены материалы об изменении реакции пищевого выбора у собак под влиянием аминазина, тофранила и в условиях экспериментального невроза [16]. Было показано, что разработанная В. Г. Кассилем, А. М. Уголевым и В. Н. Черниговским методика выбора молочно-солевых растворов с различным содержанием хлористого натрия связана с комплексом раздражителей, вызывающим у животных

реакции ра  
ной сторон  
вые раство  
пищевую р  
от пищевой  
тельную р  
избыточног  
на сохране  
11, 10].

Анализ  
вого выбор  
рефлекторн  
и некоторы  
ности. Это  
лагаемых  
при повтор  
данных об  
ществлении

В связи  
ности реак  
деятельност  
высшей нер

В предь  
ронительны  
ции пищев  
мощью нев  
ностью вы  
нила.

Продол  
же неврот  
средств [16  
нение особ  
ных услови  
щевого вы  
неврозе.

Такое н  
ниях возбу  
разных уро  
щих образ  
чении эксп  
логической



реакции различного эмоционального содержания. С одной стороны, собаки активно поглощают молочно-солевые растворы, проявляя биологически положительную пищевую реакцию. С другой стороны, они отказываются от пищевых веществ, проявляя биологически отрицательную реакцию, направленную на предотвращение избыточного поступления поваренной соли в организм и на сохранение постоянства его внутренней среды [12, 11, 10].

Анализируя регуляторные механизмы реакции пищевого выбора, В. Г. Кассиль отметил, что эта безусловно-рефлекторная интероцептивная реакция включает также и некоторые проявления условнорефлекторной деятельности. Это касается порядка поглощения собаками предлагаемых им молочно-солевых растворов и закрепляется при повторении опытов [9]. Других экспериментальных данных об участии высшей нервной деятельности в осуществлении самого пищевого выбора не имеется.

В связи с этим возникла задача сопоставить особенности реакции пищевого выбора с условнорефлекторной деятельностью, которая, как известно, является основой высшей нервной деятельности животных.

В предыдущей работе [16] удалось показать, что оборонительный компонент целостной поведенческой реакции пищевого выбора может быть резко усилен с помощью невротизирующих воздействий и, напротив, полностью выключен под влиянием аминазина или тофрадила.

Продолжая экспериментальный анализ влияний тех же невротизирующих агентов и нейропсихотропных средств [16, 15], мы в данной работе сопоставляли изменение особенностей электрооборонительных двигательных условных рефлексов с изменениями характера пищевого выбора у одних и тех же собак в норме и при неврозе.

Такое исследование может дать указания об изменениях возбудимости в центральной нервной системе на разных уровнях: в коре головного мозга и в нижележащих образованиях. Это может иметь значение при изучении экспериментальных неврозов у собак и при физиологической оценке действия фармакологических средств.



## Методика

Работа производилась в хронических опытах на 4 собаках (Жулике, Нельке, Бобике и Серке) с фистулами желудка. Всего поставлено 556 опытов. Каждый опыт состоял из 2 частей: вначале исследовались электрооборонительные двигательные условные рефлексы, а затем реакция пищевого выбора.

Условные двигательные-оборонительные рефлексы вырабатывались по методике В. П. Петропавловского [18]. Условными звуковыми раздражителями были звонок и зуммер. Звонок являлся положительным условным раздражителем и сопровождался подкреплением электрическим током. Зуммер являлся дифференцировочным раздражителем. В качестве безусловного подкрепляющего раздражителя использовался переменный электрический ток (4—20 в 50 гц), который подавался через серебряные электроды на кожу правой задней конечности. В соответствии с методикой В. П. Петропавловского ток отключался автоматически, как только собака поднимала лапу на определенную высоту, заранее заданную, и вновь включался автоматически, как только собака опускала лапу ниже этого уровня. В опытах использовалось такое напряжение раздражающего тока, которое на 2—4 в превышало минимальное напряжение, достаточное для осуществления четкого тонического двигательного рефлекса. Рабочее напряжение тока подбиралось в каждом опыте. Регистрация двигательной реакции производилась по методике Н. Н. Поляковой [19].

Кроме движения задней конечности, у животных регистрировались дыхательные движения, что давало возможность сопоставить изменения двигательного и вегетативного компонента условной реакции.

Исследование пищевого выбора производилось по разработанной В. Г. Кассилем, А. М. Уголевым и В. Н. Черниговским методике, позволяющей судить о выборе животными определенных концентраций молочно-солевых растворов в зависимости от раздражений interoцепторов желудка [9—12].

Животные поступали в опыт через 18—22 ч после последнего кормления.

На станке перед находящейся в лямках собакой ста-

вилась  
В чаше  
держал  
каждо  
баке  
солевы  
через  
После

Акт ла  
Нар  
реакци  
лось 15

В п  
навли  
рой жи  
ров.

В к  
проб в  
вводи  
оставля  
Через  
и 20 м  
обычны

А. П  
вотным  
по вжн  
вительн  
электро  
и дифф  
животн  
вого вы  
ведения

Подг  
баки. Ж  
да у нег  
изучаем  
вотных  
ведены в

Из д  
у собаки



вилась закрытая крышкой кормушка с 6 чашками. В чашки наливалось по 15 мл молока с различным содержанием хлористого натрия, обычно от 1 до 7%. Перед каждой пробой крышка кормушки открывалась и собаке предоставлялась возможность выбора молочно-солевых растворов. Выпиваемые растворы выливались через открываемую на время опыта фистульную трубку. После каждой пробы желудок промывался теплой водой. Акт лакания регистрировался.

Наряду с солевым аппетитом учитывалась питьевая реакция. Для этого в одну из чашек кормушки наливалось 15 мл воды.

В предварительных опытах для каждой собаки устанавливалась предельная концентрация соли, выше которой животные отказывались от молочно-солевых растворов.

В каждом опыте после нескольких предварительных проб в желудок через фистулу, незаметно для животных, вводили 300 мл 5%-ного раствора хлористого натрия и оставляли его там на различные сроки — от 2 до 20 мин. Через различные интервалы времени (2, 4, 5, 8, 12, 15 и 20 мин после введения) животным вновь предлагали обычный выбор молочно-солевых растворов.

### Результаты

**А. Подготовительный период.** Работа со всеми животными начиналась через 17—25 дней после операции по вживлению желудочной фистулы. В течение подготовительного периода у собак вырабатывалась система электрооборонительных условных рефлексов на звонок и дифференцировки на зуммер. По ходу этого периода животные приучались к обстановке исследования пищевого выбора и определялись особенности пищевого поведения у каждой собаки.

Подготовительный период был различен у каждой собаки. Животное считалось подготовленным к опыту, когда у него наблюдалась полная стабильность в характере изучаемых нами реакций. Особенности подопытных животных по результатам подготовительного периода приведены в табл. 1.

Из данных, представленных в табл. 1, видно, что у собаки Жулика условнорефлекторная деятельность



Особенности электрооборонительного двигательного условного  
подготовительного

Кличка собаки	Количе- ство опытов		Электрооборонительный двигательный условный рефлекс					
			Количество соче- таний, необходи- мых для выработ- ки усл. рефлекса	Характер условной реакции		Характер дифферен- цировки		
	по условн. рефлексам	по реакции выбора		Латентный период в сек	двигательный компонент	по дыханию	по дви- гатель- ному компо- ненту	по дыханию
Жулик	66	36	23	2—4	Тониче- ские вы- сокие подъемы „раздра- жаемой“ лапы	Увеличе- ние ча- стоты и ампли- туды	Абсо- лютная	Незначи- тельные увеличе- ния ча- стоты и амплиту- ды ды- хания
Нелька	23	37	57	4—5	Тониче- ские низ- кие подь- емы „раз- дражае- мой“ лапы	Резкое увеличе- ние ча- стоты и амплиту- ды дыха- ния, лай	Абсо- лютная	Резкое увеличе- ние ча- стоты и амплиту- ды ды- хания
Серка*	35	21	35	1—2	Рывкооб- разные физиче- ские подъемы „раздра- жаемой“ лапы	Увеличе- ние ча- стоты и амплиту- ды дыха- ния	Абсо- лютная	Резко вы- раженная одышка, лай
Бобик	17	35	27	3—5	Поджи- мание „раздра- жаемой“ конечно- сти и приседа- ние на задние лапы	Увеличе- ние ча- стоты и амплиту- ды дыха- ния	Абсо- лютная	Абсо- лютная

\* У собаки Серки на первом этапе работы выработались четкие  
К концу подготовительного периода условная двигательная реакция

рефлекса и характер пищевого выбора у собак к концу  
периода

Таблица 1

Реакция пищевого выбора				
Предельная кон- центрация погло- щаемых растворов в ‰	Характер погло- щения в исход- ных пробах	Реакция на введение 300 мл 5%-ного раствора NaCl в полость желудка		
		латентный период	солевой аппетит	восстанови- тельный период
5	В порядке рас- положения ча- шек независимо от концент- рации	2—4 мин	Понижался	6—15 мин
7	Независимо от расположения чашек и кон- центрации соли в молоке	5—9—13 мин	Понижался	23—40 мин
3,5	Частичное и неодинаковое в разных опытах	Неопреде- ленный	Не определял- ся, т. к. отка- зывалась от всех растворов в течение всего периода на- блюдения	Не удава- лось опре- делить
5	Непостоянный. в одних опытах в порядке рас- положения чашек незави- симо от кон- центраций, в других отказ от всех раство- ров	В одних опытах 3—5 мин, в дру- гих неопре- деленный	В одних опы- тах нормальная реакция в виде уменьшения солевого аппе- тита, в других отказ от всех растворов	В одних опытах 17—21 мин, в других неопреде- ленный

двигательные условные рефлексы.  
приобрела хаотический характер (см. в тексте).



Особенности электрооборонительного двигательного условного  
подготовительного

Кличка собаки	Количе- ство опытов		Электрооборонительный двигательный условный рефлекс					
	по условн. рефлексам	по реакции выбора	Количество соче- таний, необходи- мых для выработ- ки усл. рефлекса	Характер условной реакции			Характер дифферен- цировки	
				Латентный период в сек	двигательный компо- нент	по дыханию	по дви- гатель- ному компо- ненту	по дыханию
Жулик	66	36	23	2—4	Тониче- ские вы- сокие подъемы „раздра- жаемой“ лапы	Увеличе- ние ча- стоты и ампли- туды	Абсо- лютная	Незначи- тельные увеличе- ния ча- стоты и амплиту- ды ды- хания
Нелька	23	37	57	4—5	Тониче- ские низ- кие подъ- емы „раз- дражае- мой“ лапы	Резкое увеличе- ние ча- стоты и амплиту- ды дыха- ния, лай	Абсо- лютная	Резкое увеличе- ние ча- стоты и амплиту- ды ды- хания
Серка*	35	21	35	1—2	Рывкооб- разные физиче- ские подъемы „раздра- жаемой“ лапы	Увеличе- ние ча- стоты и амплиту- ды дыха- ния	Абсо- лютная	Резко вы- раженная одышка, лай
Бобик	17	35	27	3—5	Поджи- мание „раздра- жаемой“ конечно- сти и приседа- ние на задние лапы	Увеличе- ние ча- стоты и амплиту- ды дыха- ния	Абсо- лютная	Абсо- лютная

\* У собаки Серки на первом этапе работы выработались четкие  
К концу подготовительного периода условная двигательная реакция



рефлекса и характер пищевого выбора у собак к концу периода

Таблица 1

Реакция пищевого выбора				
Пределная концентрация поглощаемых растворов в %	Характер поглощения в исходных пробах	Реакция на введение 300 мл 5%-ного раствора NaCl в полость желудка		
		латентный период	солевой аппетит	восстановительный период
5	В порядке расположения чашек независимо от концентрации	2—4 мин	Понижался	6—15 мин
7	Независимо от расположения чашек и концентрации соли в молоке	5—9—13 мин	Понижался	23—40 мин
3,5	Частичное и неодинаковое в разных опытах	Неопределенный	Не определялся, т. к. отказывалась от всех растворов в течение всего периода наблюдения	Не удавалось определить
5	Непостоянный: в одних опытах в порядке расположения чашек независимо от концентраций, в других отказ от всех растворов	В одних опытах 3—5 мин, в других неопределенный	В одних опытах нормальная реакция в виде уменьшения солевого аппетита, в других отказ от всех растворов	В одних опытах 17—21 мин, в других — неопределенный

двигательные условные рефлексы. приобрела хаотический характер (см. в тексте).



характеризовалась четкими и стойкими тоническими двигательными условными рефлексам с коротким латентным периодом. Дифференцировка вырабатывалась прочной: она была абсолютной по двигательному компоненту и не вызывала каких-либо изменений со стороны дыхания или сопровождалась едва заметным его усилением.

У собаки Нельки процесс выработки условной оборонительной реакции сопровождался резким генерализованным двигательным возбуждением. Локальный тонический характер условная двигательная реакция приобрела через 57 сочетаний. Действие положительного условного сигнала и подкрепления электрическим током сопровождалось резко выраженной инспираторной одышкой, переходящей в громкий лай. Дифференцировка была абсолютной только по двигательному компоненту.

Пищевое поведение у этих собак также имело стабильный характер. В исходных пробах они поглощали молочно-солевые растворы в пределах наивысшей концентрации независимо от содержания хлористого натрия в молоке. После введения гипертонического раствора поваренной соли в полость желудка уменьшение солевого аппетита у Жулика наступало через 2—4 мин (латентный период). Исходный характер выбора восстанавливался через 6—15 мин.

У собаки Нельки уменьшение солевого аппетита наступало при более длительном пребывании гипертонического раствора поваренной соли в полости желудка, через 5—9—12 мин. Соответственно более длительному латентному периоду восстановительный период затягивался до 23—40 мин.

У других собак (Серки и Бобика) наблюдались более сложные взаимоотношения в особенности изучаемых нами реакций. У собаки Серки на первых этапах работы действие положительного условного раздражителя сопровождалось правильными четкими двигательными и дыхательными реакциями. К концу подготовительного периода у нее развилось невротическое состояние. Во время опытов была возбуждена, лаяла. Условнорефлекторная деятельность стала хаотичной: двигательная реакция носила рывкообразный характер. Наблюдалось



много межсигнальных реакций. Действие дифференцированного раздражителя сопровождалось резко выраженной инспираторной одышкой, лаем и движением передних лап.

У собаки Бобика действие положительного условного рефлекса проявлялось в виде приседания и поджатия «раздражаемой» конечности и значительной инспираторной одышки. Дифференцировка была стойкой и абсолютной.

Реакция пищевого выбора у Серки и Бобика была нечеткой и нестабильной. У собаки Бобика нормальное пищевое поведение чередовалось с неадекватной реакцией на введение гипертонического раствора поваренной соли в полость желудка или с полным отказом от предлагаемых растворов уже в исходных пробах. Собака Серка вяло поглощала некоторые из предлагаемых ей молочно-солевых растворов уже в исходных пробах, а после введения гипертонического раствора хлористого натрия в полость желудка полностью отказывалась от всех молочно-солевых растворов.

**Б. Действие аминазина.** Аминазин вводился внутримышечно в дозах 0,15—2,5 мг/кг. Применение препарата у всех животных вызывало как нарушения в общем поведении, так и изменения в условнорефлекторной деятельности. Уже через 15 мин после введения аминазина у собак начиналось двигательное беспокойство, переходящее в дальнейшем в двигательное возбуждение, особенно резко выраженное у Жулика и Серки. Нередко двигательное возбуждение переходило в состояние агрессивности. В дальнейшем такое состояние возбуждения сменялось вялостью и общей заторможенностью, при котором собаки подолгу сидели в одной и той же позе или дремали, повисая в лямках. Для этих опытов характерно появление у животных разгребательного рефлекса, который начинался через 20—30 мин после введения аминазина и периодически повторялся в течение всего периода наблюдения.

На электрооборонительные двигательные условные рефлексы и на реакцию пищевого выбора аминазин оказывал тормозящее влияние, степень которого у разных животных, применительно к разным реакциям была различной. Данные об этих изменениях представлены



Изменение электрооборонительных двигательных условных влиянием

Кличка собаки	Количество опытов		Латентный период	Электрооборонительный дви реф	
	по услов- ным реф- лексам	по реакции выбора		Характер условной реакции	
				по двигатель- ному компо- ненту	по дыханию
Аминазин в дозах					
Жулик	19	19	Увеличился на 2—3"	Менее продол- жительные подъемы лапы	Незначитель- ное увеличе- ние частоты дыхания
Нелька	12	12	Увеличился на 4—13"	Менее продол- жительные и более низкие подъемы лапы	Незначитель- ное увеличение частоты и ам- плитуды дыха- ния
Серка	9	9	Увеличился на 1—3"	Уменьшилась рывкообраз- ность, в отдель- ных пробах двигательная реакция стала тонической	Незначитель- ные увеличе- ния частоты дыхания
Бобик	7	7	Полное выпадение условной реакции		Осталась

рефлексов и реакции пищевого выбора у собак под аминазина

гательный условный лекс		Реакция пищевого выбора			
Характер дифференцировки		Характер поглощения молочно-солевых растворов в исходных пробах	Реакция на введение 300 мл 5%-ного раствора NaCl в полость желудка		
по двигателю компоненту	по дыханию		латентный период	солевой аппетит	восстановительный период
0,15—0,3 мг/кг					
Осталась абсолютной	Стала абсолютной	Не изменился	Не изменился, 2—4 мин	Понижался, как и до введения аминазина	6—15 мин (не изменился)
Осталась абсолютной	Стала абсолютной	Не изменился	Не изменился, 5—12 мин	Понижался, как и до введения аминазина	23—40 мин (не изменился)
Осталась абсолютной	Улучшилась	Реакция пищевого выбора осталась нарушенной, как и до введения аминазина			
абсолютной	Улучшился: во всех опытах независимо от содержания в молоке хлористого натрия	3—5 мин во всех опытах	Во всех опытах нормальная реакция в виде понижения солевого аппетита	15—20 мин (не изменился)	



Изменение электрооборонительных двигательных условных влиянием

Кличка собаки	Количество опытов		Латентный период	Электрооборонительный дви реф	
	по услов- ным реф- лексам	по реакции выбора		Характер условной реакции	
				по двигатель- ному компо- ненту	по дыханию
Аминазин в дозах					
Жулик	19	19	Увеличился на 2—3"	Менее продол- жительные подъемы лапы	Незначитель- ное увеличе- ние частоты дыхания
Нелька	12	12	Увеличился на 4—13"	Менее продол- жительные и более низкие подъемы лапы	Незначитель- ное увеличе- ние частоты и ам- плитуды дыха- ния
Серка	9	9	Увеличился на 1—3"	Уменьшилась рывкообраз- ность, в отдель- ных пробах двигательная реакция стала тонической	Незначитель- ные увеличе- ния частоты дыхания
Бобик	7	7	Полное выпадение условной реакции		Осталась



Таблица 2'

рефлексов и реакции пищевого выбора у собак под аминазина

двигательный условный лекс		Реакция пищевого выбора			
Характер дифференцировки		Характер поглощения молочно-солевых растворов в исходных пробах	Реакция на введение 300 мл 5%-ного раствора NaCl в полость желудка		
по двигательному компоненту	по дыханию		латентный период	солевой аппетит	восстановительный период
0,15—0,3 мг/кг					
Осталась абсолютной	Стала абсолютной	Не изменился	Не изменился, 2—4 мин	Понижался, как и до введения аминазина	6—15 мин (не изменился)
Осталась абсолютной	Стала абсолютной	Не изменился	Не изменился, 5—12 мин	Понижался, как и до введения аминазина	23—40 мин (не изменился)
Осталась абсолютной	Улучшилась	Реакция пищевого выбора осталась нарушенной, как и до введения аминазина			
абсолютной		Улучшился: во всех опытах независимо от содержания в молоке хлористого натрия	3—5 мин во всех опытах	Во всех опытах нормальная реакция в виде понижения солевого аппетита	15—20 мин (не изменился)



Кличка собаки	Количество опытов		Латентный период	Электрооборонительный дви реф	
	по условным рефлексам	по реакции выбора		Характер условной реакции	
				по двигатель- ному компо- ненту	по дыханию

Аминазин в дозах

Жулик	13	13	Полное выпадение условной реакции по двигательному и дыхательному компонентам		
Нелька	9	9	Полное выпадение условной реакции по двигательному и дыхательному компонентам		
Серка	7	7	Увеличение на 1—3"	Двигательная реакция приоб- рела тониче- ский характер	Незначитель- ные увеличения частоты и ам- плитуды дыхания
Бобик	6	6	Полное выпадение условной реакции		

Продолжение

дательный условный лекс		Реакция пищевого выбора			
Характер дифферен- цировки		Характер поглощения молочно-со- левых ра- створов в исходных пробах	Реакция на введение 300 мл 5%-ного раствора NaCl в полость желудка		
по двига- тельному компоненту	по дыханию		латент- ный пе- риод	солевой аппетит	восста- нови- тельный период

0,4—0,7 мг/кг

Осталась абсолютной		Не изме- нился	2—4 мин (не изме- нился)	Понижался, как и до введения аминазина	6—15 мин (не изме- нился)
Осталась абсолютной	Стала абсолют- ной	Не изме- нился	Увеличи- лась на 8—15 мин и больше	Резко по- вышался	Не опре- делялся
Осталась абсолютной	Стала абсолют- ной	Улучшился: повысилась пищевая активность	Осталась нарушенной		
Осталась абсолютной		Стал поста- янным: во всех опытах молочно-со- левые раст- воры погло- щались не- зависимо от содержания NaCl в молоке	3—5 мин во всех опытах	Понижался	12—18 мин (несколь- ко умень- шился)



Кличка собаки	Количество опытов		Латентный период	Электрооборонительный дви реф	
	по условным рефлексам	по реакции выбора		Характер условной реакции	
				по двигатель- ному компо- ненту	по дыханию

Аминазин в дозах

Жулик	13	13	Полное выпадение условной реакции по двигательному и дыхательному компонентам		
Нелька	9	9	Полное выпадение условной реакции по двигательному и дыхательному компонентам		
Серка	7	7	Увеличение на 1—3"	Двигательная реакция приоб- рела тониче- ский характер	Незначитель- ные увеличения частоты и ам- плитуды дыхания
Бобик	6	6	Полное выпадение условной реакции		



Продолжение

гательный условный лекс		Реакция пищевого выбора			
Характер дифференцировки		Характер поглощения молочно-солевых растворов в исходных пробах	Реакция на введение 300 мл 5%-ного раствора NaCl в полость желудка		
по двигательному компоненту	по дыханию		латентный период	солевой аппетит	восстановительный период
0,4—0,7 мг/кг					
Осталась абсолютной		Не изменился	2—4 мин (не изменился)	Понижался, как и до введения аминазина	6—15 мин (не изменился)
Осталась абсолютной	Стала абсолютной	Не изменился	Увеличилась на 8—15 мин и больше	Резко повышался	Не определялся
Осталась абсолютной	Стала абсолютной	Улучшился: повысилась пищевая активность	Осталась нарушенной		
Осталась абсолютной		Стал постоянным: во всех опытах молочно-солевые растворы поглощались независимо от содержания NaCl в молоке	3—5 мин во всех опытах	Понижался	12—18 мин (несколько уменьшился)



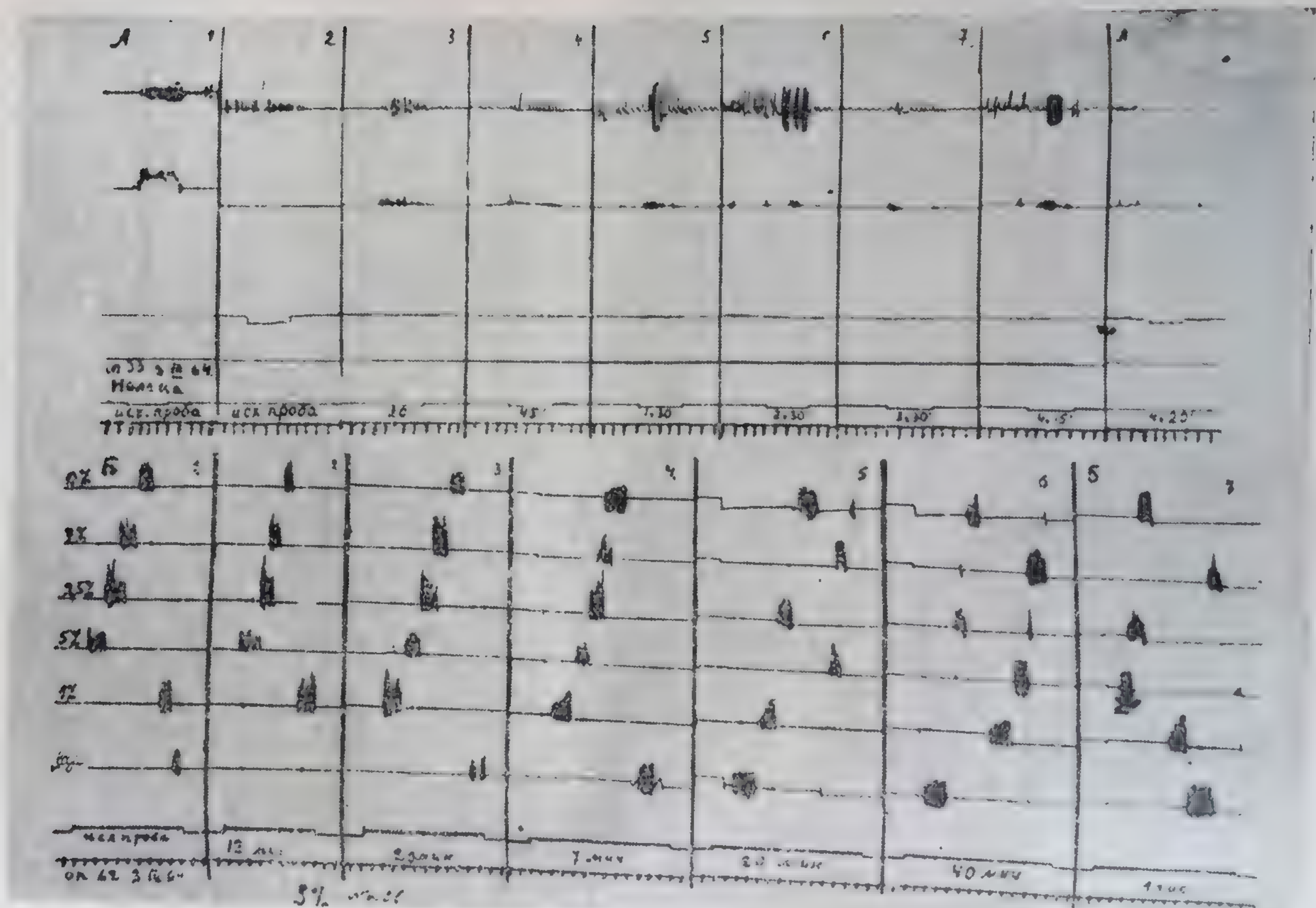


Рис. 1А и 1Б.  
Подпись см. на стр. 253-й.

В  
на  
те.  
но  
ны  
(0,  
де  
ин  
те  
пе  
дра  
рес  
при  
ды  
усл  
ам  
ред  
усл  
Рис.  
лекс  
и  
диф  
чер  
амин  
О 6 0  
реак  
раздр  
Рис.  
раст  
1 — на  
хлори  
моло  
5% - н  
опоро  
моло  
О 6 0  
солен  
из ра  
пить  
Втора  
няя д  
дися  
мому



в табл. 2. Из этих данных видно, что под влиянием аминазина в первую очередь изменяются электрооборонительные двигательные условные рефлексы.

У собак Жулика и Нельки, обнаруживших в исходном состоянии стойкие тонические двигательные условные рефлексы, под влиянием малых доз аминазина (0,15—0,3 мг/кг) происходило ослабление условнорефлекторной деятельности. При этом двигательная реакция на условный раздражитель становилась менее интенсивной: проявлялась через увеличенный латентный период в виде менее продолжительных подъемов «раздражаемой» конечности. Стойкое торможение условнорефлекторной деятельности у обеих собак наблюдалось при введении аминазина в дозах 0,4—0,7 мг/кг.

У собаки Бобика полное подавление двигательной и дыхательной реакций на действие положительного условного раздражителя наблюдалось при введении аминазина в дозе 0,25 мг/кг.

У собаки Серки с явлениями нарушения условных рефлексов малые дозы аминазина вызывали улучшение условнорефлекторной деятельности: уменьшалась рыв-

Рис. 1А. Изменение двигательно-оборонительного условного рефлекса под влиянием аминазина в дозе 0,7 мг/кг внутримышечно у собаки Нельки. Опыт 33-й, 2/III 1964 г.

1 и 2 фон: 1 — реакция на положительный условный сигнал; реакция на дифференцировочный раздражитель; 3—8 — реакция на условный раздражитель через 20 мин, 45 мин, 1 ч 30 мин, 2 ч 30 мин и 4 ч 15 мин после введения аминазина; 9 — реакция на дифференцировочный раздражитель через 4 ч 20 мин после введения аминазина.

Обозначения кривых сверху вниз: 1 — пневмограмма; 2 — двигательная реакция правой задней лапы; 3 — отметка действия дифференцировочного раздражителя; 4 — отметка действия безусловного раздражителя; 5 — отметка действия условного раздражителя; 6 — отметка времени — 5 сек.

Рис. 1Б. Отсутствие изменений в реакции выбора молочно-солевых растворов под влиянием аминазина (0,7 мг/кг внутримышечно) у собаки Нельки. Опыт 62-й, 2/III 1964 г.

1 — исходный выбор. Растворы поглощаются независимо от концентрации хлористого натрия в молоке и расположения чашек кормушки; 2, 3 — выбор молочно-солевых растворов на фоне введения в полость желудка 300 мл 5%-ного раствора NaCl на 12-й и 20-й мин не изменился; 4—7 — после опорожнения и промывания полости желудка в течение 1 ч наблюдения молочно-солевые растворы поглощаются так же, как в исходных пробах независимо от концентрации и расположения чашек.

Обозначения: слева указано процентное содержание NaCl в молочно-солевых растворах и вода, из которых собака может сделать выбор. Каждому из растворов на рисунке соответствует линия, на которой регистрируется питье собакой соответствующих растворов. Сверху порядковые номера проб. Вторая линия снизу — отметка открывания и закрывания кормушки. Нижняя линия — отметка времени, 5 сек 5%-ный раствор хлористого натрия находится в желудке в период времени, соответствующий пространству, занимаемому надписью «5%-ный NaCl». Под кимограммой обозначается время действия введенного раствора в полость желудка



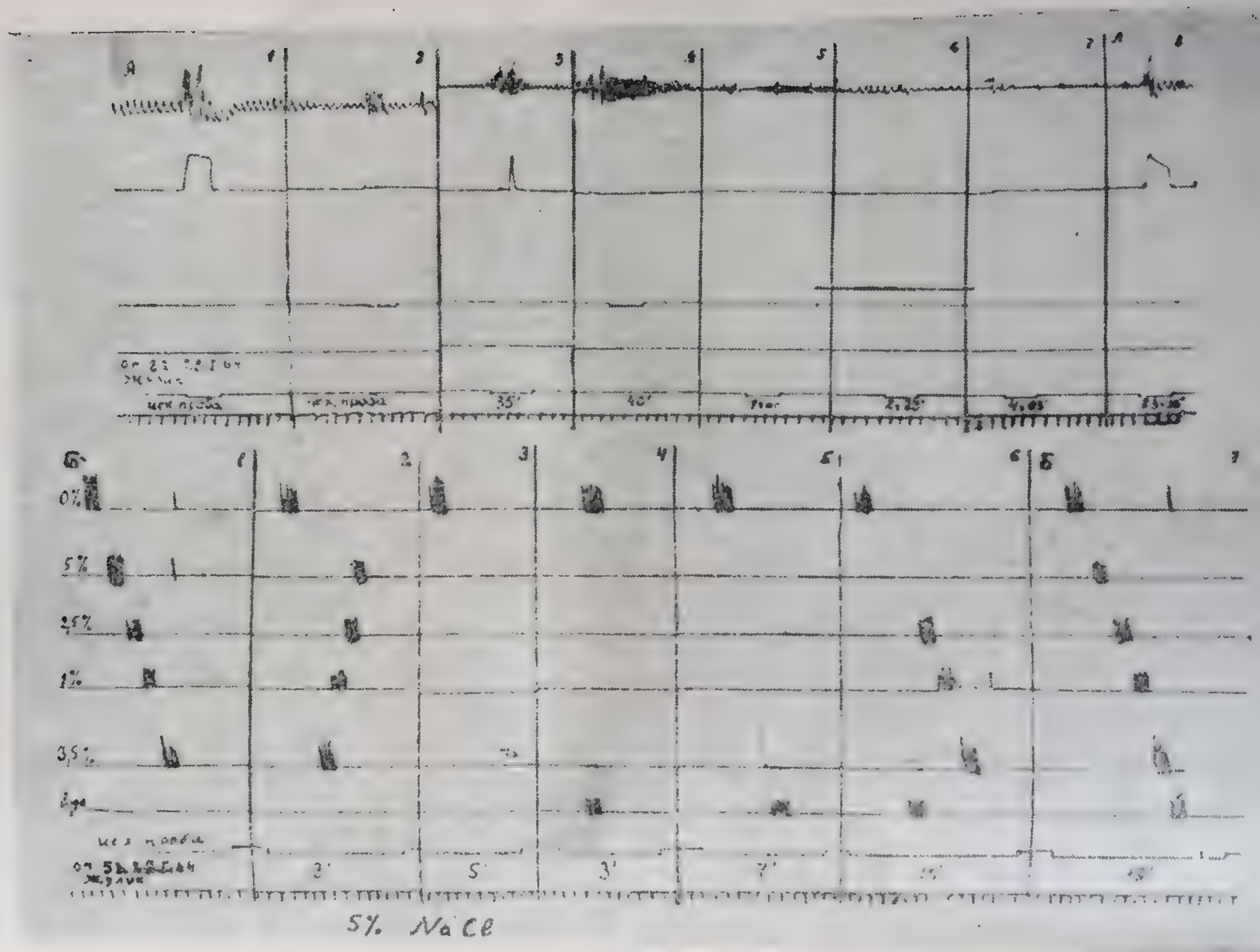


Рис. 2А и 2Б.  
Подпись см. на стр. 255-й.

коор-  
бах  
ция  
драж  
явл  
амп.  
2,5  
прот  
двиг  
изме  
К  
шев  
торм  
тель  
иной  
0,5—  
тель  
же  
жел  
И  
амин  
Рис. 2  
рефле  
1, 2 ф  
цирово  
гатель  
лена:  
4—чер  
раздра  
через  
положи  
после  
Рис. 2  
ров ж  
введен  
лика  
1—исх  
располд  
3 мин  
более  
месте;  
раствор  
поглощ  
нения  
локо и  
желудк  
натрия



кообразность двигательной реакции, а в отдельных пробах она приобретала даже тонический характер. Реакция со стороны дыхания на дифференцировочный раздражитель была или полностью заторможена, или проявлялась в виде незначительного увеличения частоты и амплитуды. При увеличении дозы аминазина до 0,8—2,5 мг/кг (в таблицу эти данные не включены) у Серки происходило полное выпадение электрооборонительных двигательных условных рефлексов и описанные выше изменения общего поведения.

Как видно из табл. 2, в действии аминазина на пищевое поведение у одних собак наблюдались такие же тормозящие эффекты, как и на высшую нервную деятельность, у других, — его влияние носило совершенно иной характер. Так, у собаки Нельки аминазин в дозах 0,5—0,7 мг/кг, отчетливо подавляющих электрооборонительные двигательные условные рефлексы, вызывал также торможение рефлекторных влияний с рецепторов желудка на пищевое поведение. (рис. 1 А и 1 Б).

Из представленных рисунков видно, что применение аминазина в дозе 0,7 мг/кг вызывало резкое торможение

Рис. 2А. Изменение двигательного электрооборонительного условного рефлекса под влиянием аминазина в дозе 0,6 мг/кг внутримышечно у собаки Жулика. Опыт 82-й, 28/І 1964 г.

1, 2 фон: 1 — реакция на условный раздражитель; 2 — реакция на дифференцировочный раздражитель; 3 — через 35 мин после введения аминазина двигательная реакция на положительный условный раздражитель резко подавлена: выражена в виде однократного подъема «раздражаемой» конечности; 4 — через 40 мин после введения аминазина реакция на дифференцировочный раздражитель осталась абсолютной по двигательному компоненту; 5—7 через 1 ч, 2 ч 23 мин и 4 ч 03 мин после введения аминазина реакция на положительный условный сигнал полностью подавлена; 8 — через 23 ч 36 мин после введения аминазина реакция на положительный условный раздражитель восстановилась

Обозначения те же, что на рис. 1А

Рис. 2Б. Уменьшение солевого аппетита при раздражении рецепторов желудка гипертоническим раствором поваренной соли на фоне введения аминазина в дозе 0,6 мг/кг внутримышечно у собаки Жулика. Опыт 53-й, 28/І 1964 г.

1 — исходный выбор — молочно-солевые растворы поглощаются в порядке расположения чашек, независимо от концентрации соли в молоке; 2 — через 3 мин после введения 300 мл 5%-ного раствора NaCl в полость желудка наиболее концентрированный 5%-ный раствор собака поглощает на последнем месте; 3 — через 5 мин после введения в полость желудка 300 мл 5%-ного раствора NaCl собака отказывается от всех молочно-солевых растворов и поглощает только несоленое молоко; 4, 5 — через 3 мин и 7 мин после опорожнения и промывания полости желудка собака поглощает лишь несоленое молоко и воду; 6 — через 13 мин после опорожнения и промывания полости желудка восстанавливается выбор 1%, 2,5% и 3,5%-ных растворов хлористого натрия в молоке; 7 — через 19 мин восстанавливается исходный выбор.

Обозначения те же, что на рис. 1Б.



электрооборонительных двигательных условных рефлексов и полное выпадение рефлекторных влияний с рецепторов желудка на пищевое поведение. В этих опытах введение гипертонического раствора поваренной соли в полость желудка даже на 20 мин не вызывало у собаки понижения солевого аппетита.

У собаки Жулика аминазин в дозах (0,15—0,6 мг/кг), тормозящих условнорефлекторную деятельность, не оказывал никакого влияния на особенности пищевого выбора (рис. 2 А и 2 Б).

Из представленных опытов видно, что, в то время как аминазин в дозе 0,6 мг/кг вызывал полное выпадение электрооборонительных двигательных условных реакций, рефлекторные влияния с рецепторов желудка на пищевое поведение проявлялись совершенно отчетливо.

Введение аминазина в дозе 0,4—0,7 мг/кг собаке Бобику с неустойчивыми реакциями выбора оказало нормализующее влияние на особенности пищевого поведения. Препарат повышал пищевую активность животного при поглощении молочно-солевых растворов в исходных пробах, а также устранял отрицательную реакцию на введение гипертонического раствора поваренной соли в полость желудка. В связи с этим на фоне действия аминазина пищевое поведение у собаки Бобика протекало в полном соответствии с действием применяемых раздражителей.

У собаки Серки аминазин в дозах 0,3—2,6 мг/кг, применяемый на фоне низкого солевого аппетита в исходных пробах, а нередко и вовсе отрицательных реакций к молочно-солевым растворам, несколько повышал пищевую активность, однако нормализации реакции выбора не вызывал.

Таким образом, аминазин у всех собак вызывал изменения в особенностях изучаемых нами реакций, степень которых зависела от дозы препарата и типологических особенностей нервной системы животных.

**В. Действие тофранила.** Влияние его изучалось при внутримышечном введении различных доз от 1,2 до 15,0 мг/кг. Изменения исследуемых нами реакций под действием тофранила представлены в табл. 3.

В отличие от аминазина (см. табл. 2 и 3) тофранил в первую очередь подавляет рефлекторные влияния

с рец  
незат  
вотны  
никак  
ных д  
в то  
ний с  
дит у  
(рис.  
Не  
ности  
фран  
нила  
перио  
емой»  
дельн  
дала,  
сигнал  
плиту  
У  
7,5—1  
услови  
латент  
4 сек)  
подъе  
четки  
Да  
собак  
ние у  
риод  
длитель  
бах о  
Та  
зином,  
литор  
шающ  
В дей  
ции о  
что ра  
влияни  
поведе  
чем у



с рецепторов желудка на пищевое поведение, оставляя незатронутой условнорефлекторную деятельность животных. Тофранил в дозах 1,2—6,0 мг/кг не оказывает никакого влияния на особенности электрооборонительных двигательных условных рефлексов у всех 4 собак, в то время как полное выпадение рефлекторных влияний с рецепторов желудка на реакцию выбора происходит уже при введении препарата в дозе 1,8—2,3 мг/кг (рис. 3, 4).

Некоторое ослабление условнорефлекторной деятельности начиналось при значительном увеличении доз тофранила. Так, у собаки Нельки под влиянием тофранила в дозах 6,5—10,0 мг/кг увеличивался латентный период реакции с 4—6 до 7—9 сек, подъемы «раздражаемой» конечности становились более низкими, а в отдельных пробах двигательная реакция полностью выпадала, и реакция на действие положительного условного сигнала проявлялась в виде увеличения частоты и амплитуды дыхания.

У собаки Жулика под влиянием тофранила в дозах 7,5—10,0 мг/кг реакция на действие положительного условного раздражителя проявлялась систематически, латентный период оставался таким же коротким (2—4 сек), но нарушалось качество выполняемого навыка: подъемы «раздражаемой» конечности становились нечеткими, фазическими и более короткими.

Дальнейшее повышение доз тофранила до 15 мг/кг собаке Жулику вызывало более выраженное ослабление условных рефлексов: увеличивался латентный период реакции с 2—4 до 6—8 сек, уменьшалась высота и длительность двигательной реакции, а в отдельных пробах она полностью выпадала.

Таким образом, тофранил, по сравнению с аминазином, вызывает очень слабое торможение условнорефлекторной деятельности, причем даже в дозах, превышающих действующие дозы аминазина в 70—100 раз. В действии обоих препаратов на изучаемые нами реакции обращает на себя внимание и то обстоятельство, что разница в дозировках, оказывающих тормозящее влияние на высшую нервную деятельность и пищевое поведение животных, у аминазина значительно меньше, чем у тофранила.



Кличка собаки	Количество опытов		Электрооборонительный двигательный		
	по условным рефлексам	по реакции выбора	латентный период	Характер условной реакции	
				по двигательному компоненту	по дыханию
Тофранил в дозах					
Жулик	6	6	Не изменялся	Не изменился	Не изменился
Нелька	7	7	Не изменился	Не изменился	
Серка	3	3	Не изменился	Условнорефлекторная деятель- ственной как и до введения	
Бобик	4	4	Не изменился	Не изменился	
Тофранил в дозах					
Жулик	7	7	Увеличился на 2—4"	Ухудшилось каче- ство двиг. р-ции: подъемы лапы ста- ли более низкими и менее продолжи- тельными	Не изме- нился
Нелька	5	5	Увеличился на 2"	Некоторое ослаб- ление двигат. ре- акции: подъемы „раздражаемой“ конечности стали более низкими	Не изме- нился

На собаках Бобике и Серке тофранил в больших дозах не

условный рефлекс		Реакция пищевого выбора			
Характер дифференцировки		Характер поглощения молочно-солевых растворов в исходных пробах	Реакция на введение 300 мл 5%-ного раствора NaCl в полость желудка		
по двигательному компоненту	по дыханию		латентный период	солевой аппетит	восстановительный период
1,8—6,0 мг/кг					
Не изменился		Не изменился	Увеличился	Повышался	Уменьшался
Не изменился		Не изменился	Увеличился	Резко повышался	Уменьшился
ность осталась нарутофранила		Реакция пищевого выбора осталась нарушенной			
Не изменился		Улучшился	Осталась непостоянной		
6,5—15,0 мг/кг					
Осталась абсолютной	Не изменился	Не изменился	Увеличился	Резко повышался	Не определялся
Не изменился		Не изменился	Резко увеличился (20 мин и более)	Резко повышался	Не определялся

испытывался.



Изменение электрооборонительных двигательных условий  
влиянием

Кличка собаки	Количество опытов		Электрооборонительный двигательный		
	по условным рефлексам	по реакции выбора	латентный период	Характер условной реакции	
				по двигательному компоненту	по дыханию
Тофранил в дозах					
Жулик	6	6	Не изменился	Не изменился	Не изменился
Нелька	7	7	Не изменился	Не изменился	
Серка	3	3	Не изменился	Условнорефлекторная деятель- шенной как и до введения	
Бобик	4	4	Не изменился	Не изменился	
Тофранил в дозах					
Жулик	7	7	Увеличился на 2—4"	Ухудшилось каче- ство двиг. р-ции: подъемы лапы ста- ли более низкими и менее продолжи- тельными	Не изме- нился
Нелька	5	5	Увеличился на 2"	Некоторое ослаб- ление двигат. ре- акции: подъемы „раздражаемой“ конечности стали более низкими	Не изме- нился

На собаках Бобике и Серке тофранил в больших дозах не



рефлексов и реакции пищевого выбора у собак под  
тофранила

Таблица 3

условный рефлекс		Реакция пищевого выбора			
Характер дифференцировки		Характер поглощения молочно-солевых растворов в исходных пробах	Реакция на введение 300 мл 5%-ного раствора NaCl в полость желудка		
по двигательному компоненту	по дыханию		латентный период	солевой аппетит	восстановительный период
1,8—6,0 мг/кг					
Не изменился		Не изменился	Увеличился	Повышался	Уменьшался
Не изменился		Не изменился	Увеличился	Резко повышался	Уменьшился
ность осталась нару- тофранила		Реакция пищевого выбора осталась нарушенной			
Не изменился		Улучшился	Осталась непостоянной		
6,5—15,0 мг/кг					
Осталась абсолютной	Не изменился	Не изменился	Увеличился	Резко повышался	Не определялся
Не изменился		Не изменился	Резко увеличился (20 мин и более)	Резко повышался	Не определялся

испытывался.



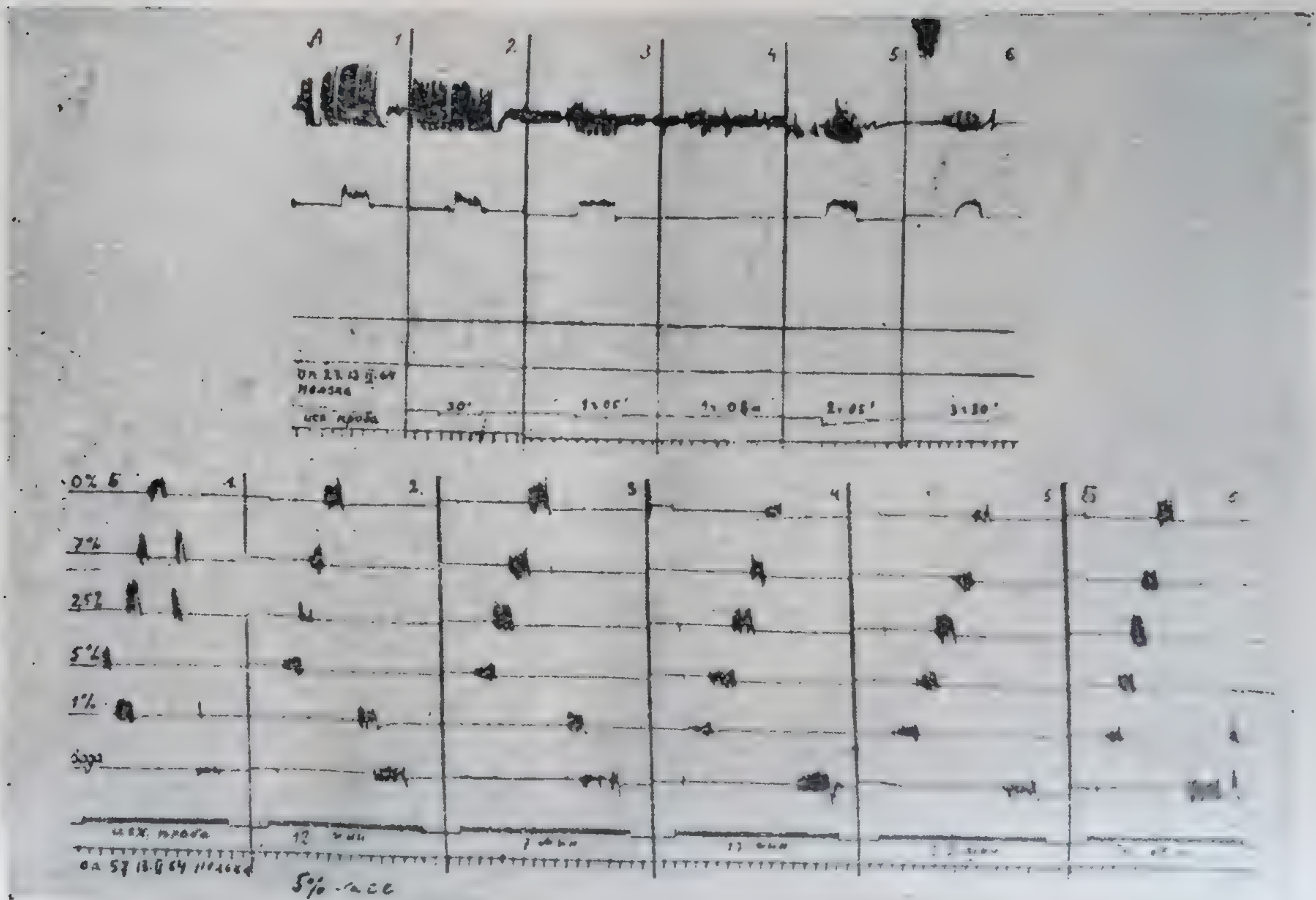


Рис. 3А и 3Б

УС  
ЯВ  
ИИ  
ОК  
СО  
ТЕ  
ЗА  
ВБ  
ОБ  
ВБ  
ЗА  
ТЕ  
ББ  
ТЕ  
НЕ  
СТ  
РЕ  
ХО  
РЕ  
ПО  
ПО  
МЕ  
С  
И  
ОС  
СО  
НА  
КА  
ВА  
Рис  
НОИ  
1 ф  
2 4  
Рис  
НА  
1 —  
Рис  
МОЛ  
5%  
1



При сопоставлении влияния обоих препаратов на условные рефлексы и реакцию пищевого выбора выявляются как сходные, так и отличительные черты. У одних собак (Нелька) аминазин в одних и тех же дозах оказывает тормозящее влияние на обе реакции, у других собак (Жулик) аминазин подавляет электрооборонительные двигательные условные рефлексы в таких дозах, которые совершенно не действуют на пищевое поведение животного. Эти данные позволяют полагать, что оборонительная условнорефлекторная реакция не связана с оборонительным компонентом реакции пищевого выбора. Иными словами, можно думать, что оборонительный компонент реакции выбора не связан с теми нервными образованиями в центральной нервной системе, которые осуществляют условную оборонительную реакцию. Для обоснования этого предположения необходимо было исследовать особенности изучаемых нами реакций на фоне экспериментального невроза, при котором оборонительные реакции животных изменяются не под влиянием нейропсихотропных средств, а другими механизмами.

Г. Влияние невротизирующих раздражителей. Опыты с невротизацией были проведены на собаках Жулике и Нельке — животных, у которых в исходном состоянии особенности условных рефлексов и пищевого поведения сохраняли стабильный характер в течение всего периода наблюдения. В качестве невротизирующих воздействий, как и в предыдущих работах [16, 15], были использованы следующие сверхсильные раздражители: набрасы-

Рис. 3А. Отсутствие изменений двигательного электрооборонительного условного рефлекса под влиянием тофранила в дозе 2,3 мг/кг у собаки Нельки. Опыт 27-й, 13/II 1964 г.

1 фон — реакция на условный раздражитель; 2—б—через 30 мин, 1 ч 05 мин, 2 ч 05 мин и 3 ч 30 мин после введения тофранила реакция на условный раздражитель не изменилась.

Обозначения те же, что на рис. 1А.

Рис. 3Б. Подавление рефлекторных влияний с рецепторов желудка на пищевое поведение тофранилом в дозе 2,3 мг/кг внутримышечно у собаки Нельки. Опыт 52-й, 13/II 1964 г.

1 — исходный выбор. Молочно-солевые растворы поглощаются независимо от расположения чашек и концентрации поваренной соли в молоке; 2 — выбор молочно-солевых растворов на фоне введения в полость желудка 300 мл 5%-ного раствора NaCl не изменился; 3—б — в течение длительного периода наблюдения особенности реакции выбора соответствуют исходной пробе.

Обозначения те же, что на рис. 1Б.



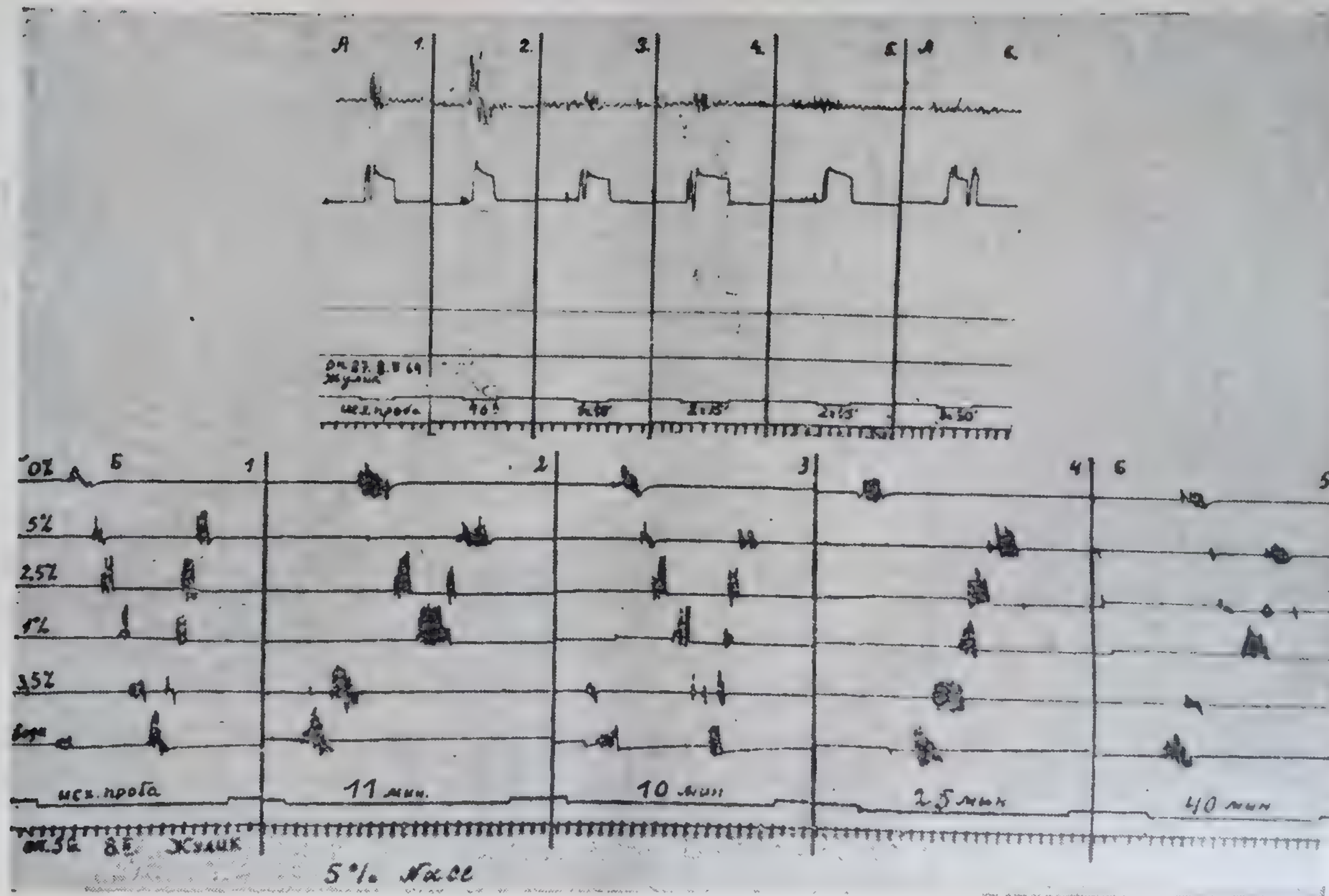


Рис. 4А и 4Б.

Подпись см. на стр. 263



вание на собак кошек, дразнение мясом на фоне высокой пищевой возбудимости (2- и 3-суточное голодание) и сочетания обоих раздражителей в одном опыте.

Таких воздействий на собаке Жулике было проведено 4, на собаке Нельке — 3 в течение 2 недель с перерывами в 2—5 дней. На сами воздействия собаки реагировали двигательным возбуждением.

Изменения изучаемых нами реакций под действием сверхсильных раздражителей представлены в табл. 4.

Из таблицы видно, что под влиянием невротизирующих воздействий у собаки Жулика произошли нарушения в системе пищевого выбора при сохранении нормальной условнорефлекторной деятельности, у собаки Нельки, наоборот, резкие нарушения стали выявляться в системе электрооборонительных двигательных условных рефлексов, в то время как пищевое поведение имело нормальный характер.

У собаки Жулика уже после первых воздействий сверхсильными раздражителями стало отмечаться уменьшение солевого аппетита. В этих опытах в исходных пробах молочно-солевые растворы выбирались собакой только в порядке возрастающей концентрации поваренной соли в молоке, причем более концентрированные растворы часто полностью отвергались.

После введения гипертонического раствора хлористого натрия в полость желудка даже на 2—3 мин наблюдался монотонный выбор в течение часа и более бессолевого молока и воды или полный отказ от всех предлагаемых растворов.

Рис. 4А. Отсутствие изменений двигательного электрооборонительного условного рефлекса под влиянием тофранила в дозе 6,0 мг/кг у собаки Жулика. Опыт 58-й, 8/II 1964 г.

1 — исходная реакция на условный раздражитель; 2—6 — через 40 мин, 1 ч 48 мин, 2 ч 15 мин, 2 ч 45 мин и 3 ч 30 мин после введения тофранила двигательная реакция на условный раздражитель не изменилась.

Рис. 4Б. Подавление рефлекторных влияний с рецепторов желудка на пищевое поведение под влиянием тофранила в дозе 6,0 мг/кг у собаки Жулика. Опыт 58-й 8/II 1964 г.

1 — исходный выбор. Растворы поглощаются дробными порциями по несколько раз независимо от концентрации; 2 — выбор молочно-солевых растворов на фоне введения в полость желудка 300 мл 5%-ного раствора NaCl не изменился; 3—5 — в течение 40 мин наблюдения особенности реакции выбора соответствуют исходной пробе.

Обозначения те же, что на рис. 1Б.



Таблица 4

Изменение электрооборонительных двигательных условных рефлексов и реакции пищевого выбора у собак под влиянием сверхсильных раздражителей

Собака	Количество опытов		Электрооборонительный двигательный условный рефлекс					Реакция пищевого выбора			
	по условн. рефлексам	по реакции выбора	Латентный период	Характер условной реакции		Характер дифференцировки		Характер поглощения молочно-солевых растворов в исходных пробах	Реакция на введение 300 мл 5% -ного раствора NaCl в полость желудка		
				по двигательному компоненту	по дыханию	по двигательному компоненту	по дыханию		латентный период	солевой аппетит	восстановительный период
Жулик	8	8	Не изменился (2—4")	Четкие тонические подъемы „раздражаемой“ конечности	Увеличение частоты амплитуды дыхания	Абсол.	Незначительные увеличения частоты дыхания	Молочно-солевые растворы поглощались в порядке возрастания концентрации соли в молоке, а более концентрированные растворы полностью отвергались	2—3 мин	Резко понижался	Не определялся
Нелька	6	6	Уменьшился	Многочисленные рывкообразные подъемы „раздражаемой“ конечности. Много межсигнальных реакций	Резко выражены одышка и лай	Нарушена	Рычание, лай	В порядке расположения чашек, независимо от содержания соли в молоке	6—12 мин (как и в норме)	Уменьшался, как в нормальных условиях	21—40 мин (как и в норме)



Исследуя в этих же опытах условные рефлексy у собаки Жулика, мы не могли отметить никаких отклонений в их особенностях.

У второй собаки Нельки (рис. 5) с первых же опытов после воздействия сверхсильными раздражителями наблюдались изменения условнорефлекторной деятельности. Появилось двигательное беспокойство. Тоничность двигательной реакции сменилась многократными, рывкообразными подъемами «раздражаемой» конечности, появилось много межсигнальных реакций, дифференцировка растормозилась.

В дальнейших опытах двигательная реакция принимала все более патологический характер: «раздражаемая» конечность находилась в поднятом состоянии почти в течение всего опыта; действие дифференцировочного раздражителя сопровождалось генерализованной двигательной реакцией и одышкой. В этих же опытах не наблюдалось никаких отклонений в осуществлении реакции пищевого выбора, которая имела такой же характер, как и до применения сверхсильных раздражителей (рис. 6, А, Б).

Следует заметить, что описанные невротические состояния у собак оказались стойкими. В дальнейшем мы подвергли этих животных экспериментальной терапии аминазином. Результаты этой работы будут представлены в отдельном сообщении.

### Обсуждение результатов

Приведенные экспериментальные данные показывают, что аминазин и тофранил неоднородно влияют на условнорефлекторную деятельность и пищевое поведение собак. Аминазин в первую очередь подавляет электрооборонительные двигательные условные рефлексy, оставляя незатронутой реакцию пищевого выбора. Тофранил, наоборот, подавляет рефлекторные влияния с рецепторов желудка на пищевое поведение в таких дозах, которые не оказывают никакого влияния на электрооборонительные двигательные условные рефлексy животных. Причина такого различия, по-видимому, лежит в неодинаковой чувствительности различных нервных структур к аминазину и тофранилу, а следовательно



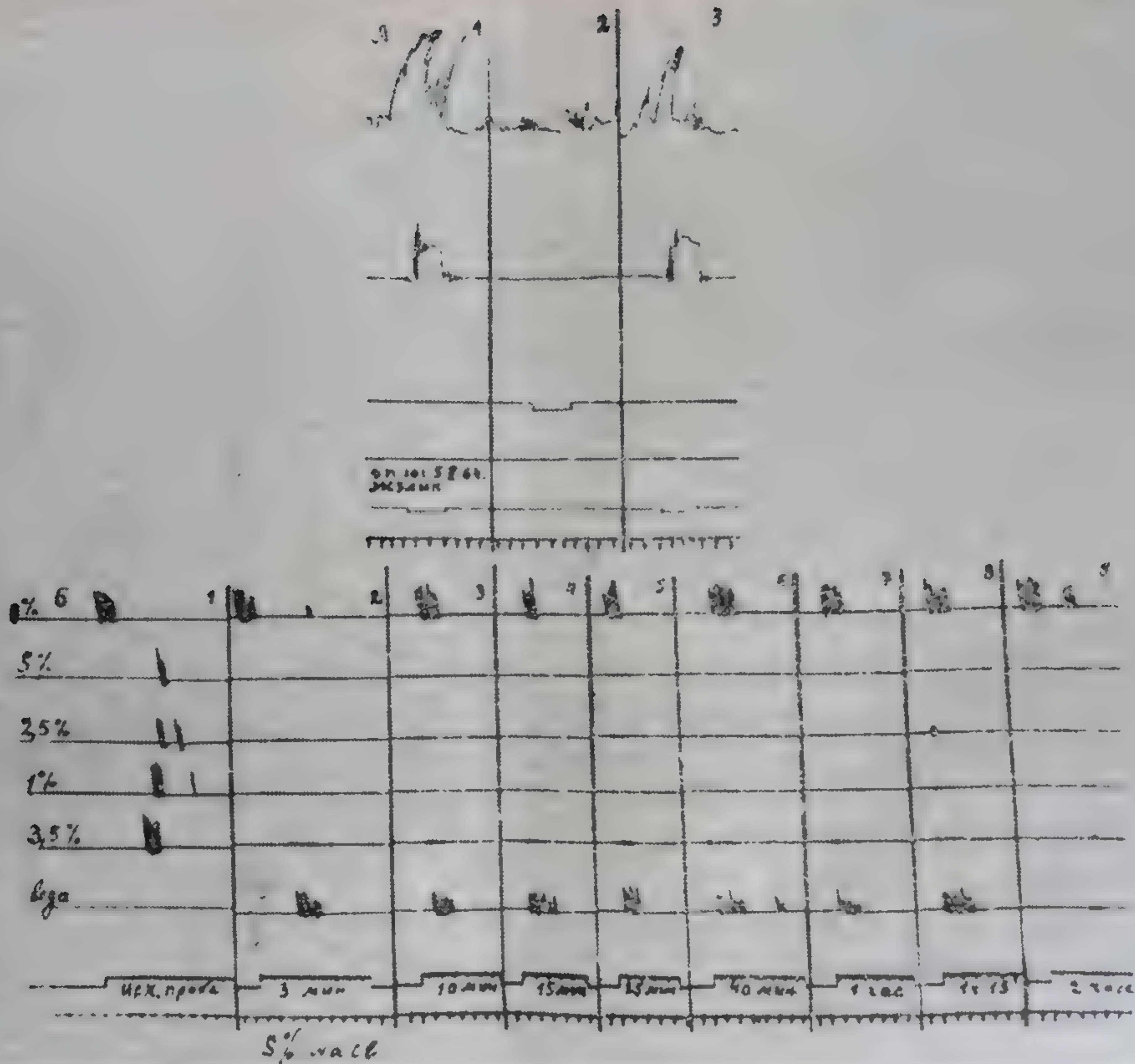


Рис. 5А и 5Б.  
Подпись см. на стр. 267-й.



но, и неодинаковой последовательности действия этих веществ на различные нервные структуры и функции.

Несмотря на многочисленные экспериментальные и клинические исследования, вопрос о механизме действия аминазина на нервную систему до сих пор остается спорным. Одни авторы [2, 3, 6, 20, 27, 29, 35, 36] считают, что аминазин действует на ростральную часть ретикулярной формации ствола мозга и вследствие этого устраняет диффузное активирующее влияние на кору головного мозга; другие [8, 4, 1], — что аминазин оказывает прямое влияние на клетки коры головного мозга; третьи [13, 5, 7, 24], — что аминазин непосредственно влияет как на подкорковые образования, так и на кору головного мозга.

Анализируя экспериментальные работы по изучению действия аминазина на центральную нервную систему, Г. И. Цобкалло [26] пришел к выводу, что препарат обладает значительной фармакологической активностью и в достаточно больших дозах может оказывать влияние на деятельность всех отделов головного мозга.

Наши опыты показывают, что аминазин в малых дозах действует на кору головного мозга. Об этом свидетельствует то, что препарат в первую очередь подавляет электрооборонительные, двигательные условные рефлексы. Особенности в поведении животных после введения аминазина — в виде двигательного возбуждения,

Рис. 5А. Отсутствие изменений в характере двигательно-оборонительных условных рефлексов у собаки Жулика после воздействий сверхсильными раздражителями (дразнение мясом после 2-суточного голодания и набрасывания кошек). Опыт 101-й, 5/V 1964 г.

1 и 3 — реакция на условный раздражитель; 2 — реакция на дифференцированный раздражитель.

Обозначения те же, что на рис. 1А.

Рис. 5Б. Резкое и длительное уменьшение солевого аппетита при кратковременном раздражении рецепторов желудка гипертоническим раствором хлористого натрия под влиянием воздействия сверхсильными раздражителями (дразнение мясом на фоне 2-суточного голодания и набрасывание кошек) у собаки Жулика. Опыт 78-й, 5/V 1964 г.

1 — исходный выбор — наиболее концентрированный 5%-ный раствор поглощается частично и на последнем месте; 2 — на фоне введения в полость желудка 300 мл 5%-ного раствора NaCl собака поглощает только несоленое молоко и воду; 3—9 — в течение 2 ч после опорожнения и промывания желудка выбор 1%, 2,5%, 3,5% и 5%-ных растворов не восстановился.

Обозначения те же, что на рис. 1Б.



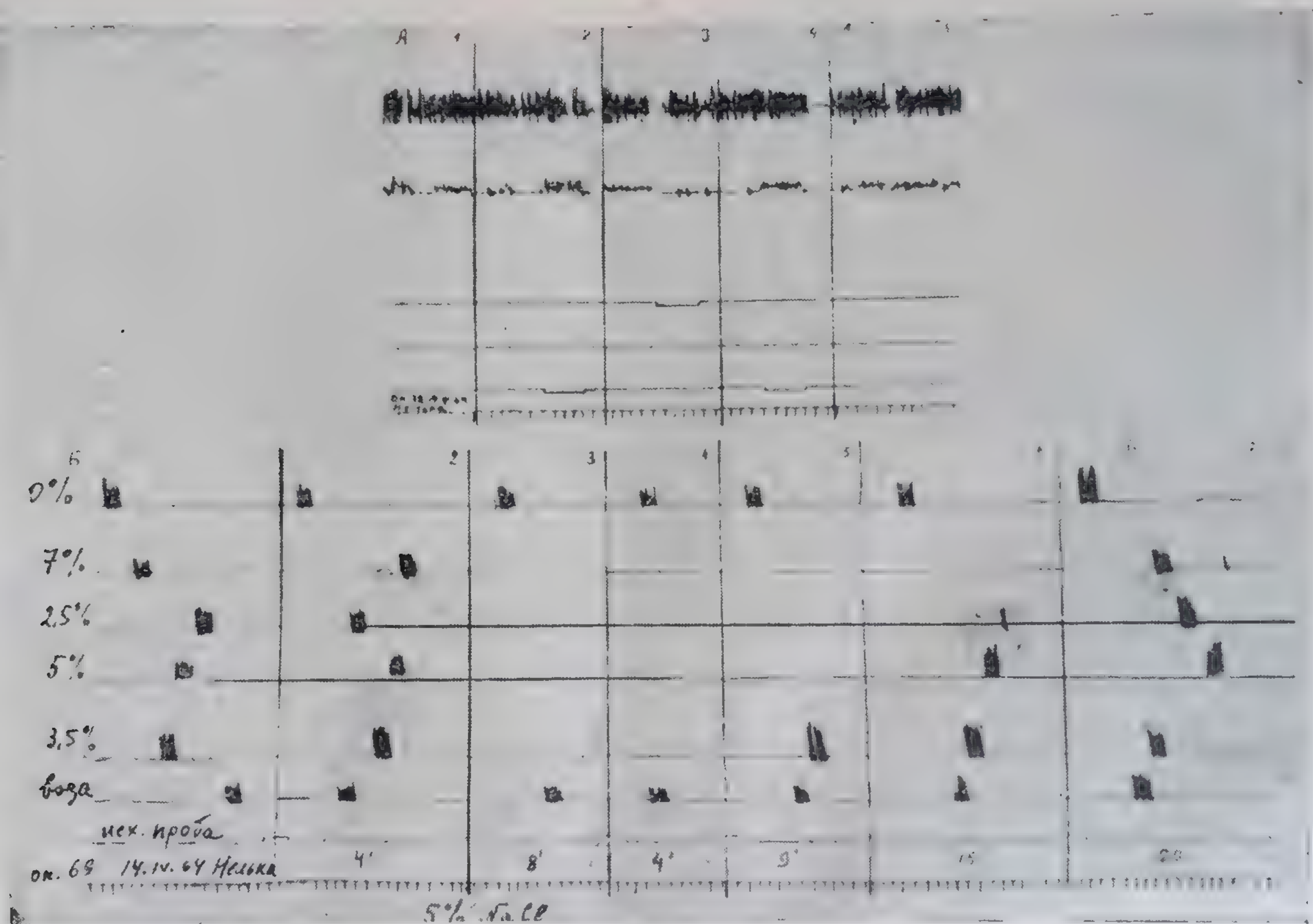


Рис. 6А и 6Б.  
Подпись см. на стр. 269-й.

агрессив  
также  
кору  
влиянии  
подкор  
Вит  
порого  
аний с  
введен  
на то,  
препар  
вания.  
Так  
совпад  
малые  
ковую  
влиян  
корко  
Вто  
аминна  
повед  
рефле  
элект  
Рис. 6  
условн  
ным  
и 5 -  
одышка  
ный ра  
Рис. 6  
Нельки  
ине м  
1 - нех  
располд  
фоне н  
4 мин  
щей кс  
300 мл  
отказы  
молокс  
собака  
опорок  
раство  
и пров  
раство



агрессивности, появления разгребательного рефлекса также указывают на тормозящее влияние аминазина на кору больших полушарий. Ослабление тормозящих влияний коры головного мозга ведет к высвобождению подкорковых автоматических реакций.

Выпадение безусловной двигательной реакции на пороговую силу тока и торможение рефлекторных влияний с рецепторов желудка на пищевое поведение при введении аминазина в дозах 0,8—1,2 мг/кг указывает на то, что при этих дозировках блокирующее влияние препарата распространяется и на подкорковые образования.

Таким образом, результаты наших экспериментов совпадают с имеющимися в литературе данными, что малые дозы аминазина изменяют преимущественно корковую деятельность животных, а при увеличении дозы влияние препарата распространяется на функции подкорковых образований.

Второй препарат, тофранил, в противоположность аминазину, оказывает тормозящее влияние на пищевое поведение в таких дозах, которые не изменяют условно-рефлекторную деятельность животных. Ослабление электрооборонительных двигательных условных рефлекс-

Рис. 6А. Нарушение особенностей двигательно-оборонительных условных рефлексов у собаки Нельки после воздействий сверхсильными раздражителями (дражнение мясом на фоне 3-суточного голодания). Опыт 38-й, 14/IV 1964 г.

1 и 5 — непрерывные физические подъемы «раздражаемой» конечности и одышка в межсигнальных периодах; 2 и 4 — двигательная реакция на условный раздражитель носит нечеткий физический характер; 3 — реакция на дифференцировочный раздражитель расторможена

Обозначения те же, что на рис. 1А.

Рис. 6Б. Отсутствие изменений в реакции пищевого выбора у собаки Нельки после воздействий сверхсильными раздражителями (дражнение мясом на фоне 3-суточного голодания). Опыт 69-й, 14/IV 1964 г.

1 — исходный выбор. Молочно-солевые растворы поглощаются независимо от расположения чашек и содержания поваренной соли в молоке; 2 — выбор на фоне наличия 300 мл 5%-ного раствора NaCl в полости желудка в течение 4 мин — собака поглощает молочно-солевые растворы в порядке возрастающей концентрации поваренной соли в молоке; 3 — выбор на фоне наличия 300 мл 5%-ного раствора NaCl в полости желудка в течение 8 мин — собака отказывается от всех молочно-солевых растворов, поглощает лишь несоленое молоко и воду; 4 — через 4 мин после опорожнения и промывания желудка собака поглощает только несоленое молоко и воду; 5 — через 9 мин после опорожнения и промывания полости желудка восстановился выбор 3,5%-ного раствора хлористого натрия в молоке; 6 — через 15 мин после опорожнения и промывания полости желудка восстановился выбор 2,5%, 3,5% и 5%-ных растворов хлористого натрия в молоке; 7 — через 20 мин после опорожнения и промывания полости желудка восстановился исходный выбор

Обозначения те же, что на рис. 1Б.



сов наблюдается при значительном увеличении доз тофранила (до 7,5—15,0 мг/кг).

Следовательно, тофранил также является блокирующим агентом, но его тормозящее влияние выражено гораздо слабее.

При сопоставлении условнорефлекторной деятельности и пищевого поведения животных выявляется, что корковые оборонительные механизмы не связаны с оборонительным компонентом реакции выбора. Об этом свидетельствует то, что, с одной стороны, оборонительная двигательная условная реакция выпадает, при сохранении рефлекторных влияний с рецепторов желудка (опыты с аминазином), с другой стороны, оборонительная условная реакция полностью сохраняется при торможении реакции выбора (опыты с тофранилом).

Таким образом, опыты с применением нейрорепрессантов позволяют полагать, что оборонительные компоненты изучаемых нами реакций обеспечиваются, по-видимому, различными механизмами. Об этом же свидетельствуют опыты с применением невротизирующих раздражителей, в которых мы наблюдали возможность раздельного нарушения обеих реакций.

Значительно сложнее ответить на другие вопросы, возникающие в связи с представленными данными. Наиболее полного анализа требует вопрос о сходстве и различии в действии аминазина и тофранила.

Заслуживает также обсуждения вопрос о различном у разных животных характере нарушений, возникающих под влиянием невротизирующих воздействий. Так, у одной собаки мы наблюдали нарушения в системе безусловнорефлекторной интерорецептивной реакции пищевого выбора, тогда как у другой — расстройства отмечались в системе условнорефлекторной деятельности. В этом, бесспорно, можно видеть иллюстрацию хорошо известной сложности кортико-висцеральных взаимоотношений, в значительной степени зависящих от индивидуальной истории животных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аганянц Е. К. Ж. высш. нервн. деят., 1960, 10, 6, 842.
2. Анохин П. К. Последние данные о взаимодействии коры подкорковых образований головного мозга. Актовая речь, 13/XI 1958. Изд. 1-го Моск. мед. ин-та им. Сеченова.







3. А н  
реф
4. Б а  
ро
5. Б о  
852
6. В о
7. Г а  
196
8. К а  
хиа
9. К а
10. К а  
на
11. К а  
До
12. К а  
5-я
13. К у
14. Л а  
4, 6
15. Л е  
4, 5
16. Л е  
гич
17. М о  
176
18. П е
19. П о
20. Р о
21. С к  
195
22. Т а  
2, 1
23. У н  
196
24. У с  
196
25. Х в  
Об
26. Ц о  
рат
27. С о
28. D i t
29. H i c  
pita
30. K i e  
195
31. К u
32. К u
33. М а



3. Анохин П. К. Электрофизиологический анализ условного рефлекса, М., 1958.
4. Барышников И. И., Виноградов В. М., Никифоров М. И., Шанин Ю. Н. Ж. высш. нервн. деят., 1956, 6, 881.
5. Болодинский В. К. Ж. высш. нервн. деят., 1962, 12, 5, 852.
6. Волкова В. Д., Хананашвили М. М. БЭБМ, 1962, 9, 65.
7. Гаврилова Л. Н., Обухова Г. П. Ж. высш. нервн. деят., 1962, 12, 2, 285.
8. Каминский С. Д., Савчук В. И. Ж. невропатол. и психiatr. (Москва), 1956, 56, 2, 104.
9. Кассиль В. Г. Докл. АН СССР, 1959, 129, 2, 464.
10. Кассиль В. Г. Рефлекторные влияния с рецепторов желудка на пищевое поведение собак. Дисс., М., 1959.
11. Кассиль В. Г., Уголев А. М., Черниговский В. Н. Докл. АН СССР, 1959, 126, 3, 692.
12. Кассиль В. Г., Уголев А. М., Черниговский В. Н. 5-я научная сессия. Тез. докл. Укр. НИИ питания, 1958, 22.
13. Купалов П. С. Ж. высш. нервн. деят., 1952, т. II, в. 4, 457.
14. Лапин И. П. Ж. невропатол. и психiatr. (Москва), 1963, 4, 613.
15. Левтова Ф. А. Ж. невропатол. и психiatr. (Москва), 1963, 4, 572.
16. Левтова Ф. А. Рефераты докладов совещания по физиологич. основам сложных форм поведения, 1963, 60.
17. Морозова Т. Н. Ж. невропатол. и психiatr. (Москва), 2, 176.
18. Петропавловский В. П. — цит. по Поляковой Н. Н., 17, 2.
19. Полякова Н. Н. Физ. журнал 1955, 46, 1, 103.
20. Робинер И. С. Ж. высш. нервн. деят., 1956, 5, 776.
21. Скляренок Е. А. Ж. невропатол. и психiatr. (Москва), 1956, 2, 166.
22. Тарасов К. Г. Ж. невропатол. и психiatr. (Москва), 1956, 2, 146.
23. Унгер Л. П. Тез. докл. на научно-практич. конф. в г. Рязани, 1961, 71.
24. Успенский Ю. Н. Ж. невропатол. и психiatr. (Москва), 1961, 12, 1855.
25. Хвиливицкий Т. Я., Часов В. А. Тез. докл. на 1-м съезде Об-ва психиатров, 1959, 220.
26. Цобкалло Г. И. Симпозиум «Влияние психотропных препаратов на высшую нервную деятельность», Л., 1963, 135.
27. Courvoisier S. Arch. intern pharmacodyn., 1953, 92, 305.
28. Ditrfurth H. Med. exp., 1960, 2, 147.
29. Hiebel G., Bonvallet M., Dell P. La Semaine des Hôpitaux Paris, 1954, 37, 2346.
30. Kielholz P., Battegay H. Schweiz. Med. Wochenschr, 1958, Bd., 88, s. 763.
31. Kuhn R. Schweiz. Med. Wochenschr, 1957, Bd. 87, 35—36, 1135.
32. Kunz Y. Arzt. Wochenschr, 1959, 14, 17, 332—336.
33. Maxwell D. R., Palmer H. T. Nature, 1961, 191, 4783, 84.



34. Sigg S. B., Osborne M., Bindler E. Fed. Proc., 1960.  
35. Terzian H. Rasegna di Neurol. Veget., 1952, 4, 5, 211.  
19, 1, 262.  
36. Terzian H. Semaine des Hopitaux Paris, 1954, 30, 14, 838.

## EFFECT OF IMIPRAMINE AND CHLORPROMAZINE ON THE RATIO OF DEFENSIVE COMPONENT OF ALIMENTARY PREFERENCE REACTION AND MOTOR DEFENSIVE CONDITIONED REFLEX IN DOGS

*F. A. Levtova*

Motor conditioned reflex was produced in dogs (V. P. Petropavlovski's method) using bell as a conditioned stimulus and electrical reinforcement (4—20 V, 50 Hz) applied to skin on the leg. The dog raised the leg. Alimentary preference reaction (method of V. G. Kassil, A. M. Ugolev and V. N. Chernigovskiy) was registered in dogs with stomach fistula. Animals drank a salt solution, which was preferred among 6 cups with concentrations of NaCl from 1 to 7%. Solutions ran out through the fistula. In every experiment after some preliminary trials 300 ml of 5% NaCl solution was injected into the stomach through the fistula. Then salt solution was choised to drink again.

Chlorpromazine (0,15—2,5 mg/kg) inhibited motor conditioned reflex and to a much lesser degree alimentary preference reaction. Ratio of intensities of those two inhibitory effects was different in various individuals. Imipramine in doses of 1,8—2,3 mg/kg completely blocked the reflectory reaction from stomach receptors on salt preference reaction, whereas motor conditioned reflex was inhibited only by doses higher than 6,5—7 mg/kg.

ТР  
т. XL  
Отде  
гра  
С  
ми  
[1, 5  
Обы  
падк  
встр  
Соп  
ских  
нии  
шени  
рожи  
ты  
сней  
стви  
у та  
руше  
лева  
но, г  
падк  
случ  
напр  
О  
экспе  
18



## ВЛИЯНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ НА СУДОРОЖНЫЕ АУДИОГЕННЫЕ ПРИПАДКИ У КРЫС

*И. В. Прахье, И. П. Лапин, Р. А. Хаунина*

Отдел психофармакологии (руководитель — *И. П. Лапин*) Ленин-  
градского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева

Среди различных осложнений лечения трициклически-  
ми антидепрессантами описаны судорожные припадки  
[1, 5, 7, 8, 11, 13], которые наблюдаются редко [1, 5, 11].  
Обычно речь идет об учащении или возобновлении при-  
падков у больных эпилепсией [1]. Это же осложнение  
встречается в процессе лечения нейролептиками [9, 14].  
Сопоставление клинических и электроэнцефалографиче-  
ских (ЭЭГ) проявлений судорожных реакций при лече-  
нии психотропными препаратами показывает, что нару-  
шения на ЭЭГ возникают чаще, чем клинические судо-  
рожные припадки [9]. Казалось бы, что антидепрессан-  
ты и нейролептики противопоказаны больным эпилеп-  
сией или другими судорожными состояниями. В дей-  
ствительности же эти препараты с успехом используют  
у таких больных против аффективных расстройств и на-  
рушений поведения, причем ухудшения основного забо-  
левания и учащения судорог не происходит [2], возмож-  
но, потому, что от осложнений в виде судорожных при-  
падков этих больных защищает неременная в таких  
случаях противосудорожная медикаментозная терапия,  
направленная на основное заболевание.

Отмеченные выше противоречия не были объяснены  
экспериментальными исследованиями. На лабораторных



животных трициклические антидепрессанты обладают значительным противосудорожным эффектом [12], резко повышают порог электросудорог [10]. Судорожные явления у животных наблюдаются при введении только очень больших, токсических доз антидепрессантов [3].

Дальнейшее экспериментальное исследование влияния антидепрессантов на судорожные состояния — цель настоящей работы, в которой мы использовали в качестве объекта ранее опробованный нами [4] аудиогенный судорожный припадок у крыс.

### Методика

Опыты проведены на 38 крысах обоего пола, весом 200—350 г., реагирующих на звук судорожным припадком или двигательным возбуждением. Эта порода крыс была специально выведена тесным скрещиванием многих поколений из особей, полученных на кафедре высшей нервной деятельности МГУ. Крыс «прозванивали» в камере в течение 1,5 мин, сила звука 109 дБ. Силу реакции на звук оценивали в баллах по методике, предложенной Л. В. Крушинским:

0 — отсутствие двигательного возбуждения в течение 1,5 мин;

1 — двигательное возбуждение (манежный бег, прыжки), не заканчивающееся судорожным припадком;

2 — двигательное возбуждение, заканчивающееся внезапным падением на брюхо с последующими клоническими судорогами;

3 — двигательное возбуждение, заканчивающееся падением животного на бок с клоническими судорогами;

4 — двигательное возбуждение, заканчивающееся падением животного на бок с тоническим напряжением всей мускулатуры и часто остановкой дыхания на несколько секунд.

Крысы в эксперименте были разделены на 2 группы: 1 — реагирующие только двигательным возбуждением (8 крыс); 2 — реагирующие двигательным возбуждением + судорожным припадком (30 крыс). Исследуемые вещества вводились внутрибрюшинно как однократно, так и хронически в течение 5, 10 и 12 дней. «Прозвон» производили в 1-й, 5-й и 10-й день через 1—3 ч после



введения и через 24 ч после последнего дня введения препаратов.

Фенелзин\* вводили возбуждимым крысам (8) в течение 5 дней и припадочным (7) в течение 10, 12 дней. Крыс «прозванивали» через 2 ч после введения препарата.

Для выяснения влияния имипрамина\*\* на противосудорожный эффект люминала поставлена специальная серия опытов на 10 крысах. Имипрамин вводили за 60 мин, а люминал за 30 мин до «прозвона».

Наряду с эталонными антидепрессантами имипрамином и амитриптилином, для сравнения испытывали антидепрессант хлорацизин, нейролептик аминазин и холинолитик амизил, обладающие сходными фармакологическими эффектами с эталонными антидепрессантами. Такое сравнение имело целью ответить на вопрос, в какой мере воздействие на аудиогенные припадки специфично для антидепрессантов.

Результаты опытов оценивали по изменению силы припадка в баллах и латентного периода в секундах.

### Результаты и их обсуждение

Фенелзин, избранный в качестве эталона ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), при однократном введении в дозе 10 мг/кг, тормозящей почти полностью МАО мозга, не влияет существенно на судорожный припадок (табл. 1). Однако при хроническом применении к 5-му дню в обеих сериях опытов с 10- и 13-дневным введением (табл. 1) происходило достоверное уменьшение силы припадка и удлинение латентного периода, которые были отмечены через 2 ч после очередного введения препарата — интервал, необходимый, по результатам предыдущих опытов, для торможения МАО мозга. На фоне продолжающегося введения фенелзина его противосудорожное действие к 10-му дню ослабевало. Без специальных опытов неизвестно, ослабевает ли к 10-му дню тормозящее влияние фенелзина на МАО, как неизвестно, достигает ли оно максимума к 5-му дню хронического введения.

\* Использовали отечественный препарат фенэталзин.

\*\* Использовали ампульный препарат «Мелипрамин» (производство Венгерской Народной Республики).



Таблица 1

Влияние фенелзина на аудиогенный судорожный припадок у крыс

Препарат и дни введения	Доза в мг/кг	Время от введения (мин)	Кол-во крыс	Сила при- падка в баллах	Латентный период в сек
Дистил. вода	10	120	8°	1,0 ± 0	10,0 ± 1,8
Фенелзин					
1-й		120	8°	1,25 ± 0,23	18,0 ± 5,3
5-й	10	120	8°	1,0 ± 0	35,4 ± 6,6**
Дистил. вода		120	8°	1,25 ± 0,23	8,2 ± 2,4
Дистил. вода		120	5	2,2 ± 0,2	8,8 ± 0,9
Фенелзин	10				
1-й		120	5	1,8 ± 0,2	11,2 ± 2,1
5-й		120	5°	1,0 ± 0*	16,5 ± 1,3**
10-й	10	120	5	1,6 ± 0,24	11,0 ± 2,1
Дистил. вода		120	5	2,8 ± 0,6	10,4 ± 1,2
Дистил. вода		120	7	2,0 ± 0	6,0 ± 0,8
Фенелзин	10				
1-й		120	7	2,1 ± 0,26	7,0 ± 0,4
5-й		120	7	1,1 ± 1,15**	11,0 ± 0,9***
10-й	10	120	7	1,8 ± 0,15	7,3 ± 0,6
12-й		через 24 ч	7	2,4 ± 0,3	7,0 ± 0,4
Дистил. вода		120	7	3,7 ± 1,18***	6,7 ± 0,6

° Возбудимые крысы.

°° У одной крысы припадок снят полностью.

Достоверность:

\*  $p < 0,05$

\*\*  $p < 0,01$

\*\*\*  $p < 0,001$

Все достоверные различия подчеркнуты.



ческого введения. Поэтому пока нельзя ответить на вопрос, связано ли противосудорожное действие фенелзина с торможением МАО.

Во всех опытах имелась тенденция к *усилению* припадков через 24 ч после заключительного введения фенелзина в конце курса (табл. 1). Особенно отчетливым это усиление было после 13-дневного введения.

*Имипрамин* как эталон трициклических антидепрессантов в остром опыте (однократное введение) в дозе 10 мг/кг не влиял на аудиогенный припадок (табл. 2). Имелась лишь тенденция к уменьшению силы припадков и к удлинению латентного периода. Эта неэффективная доза имипрамина усиливала противосудорожное действие подпороговой дозы люминала (опыт 2, табл. 2). В другом опыте (опыт 3, табл. 2) имипрамин в дозе 5 мг/кг достоверно уменьшил силу припадков, что согласуется с литературными данными [6].

При хроническом введении имипрамина, как и в опытах с фенелзином, к 5-му дню наблюдалось достоверное противосудорожное действие, проявившееся через 60 мин после введения ослаблением припадков, а через 180 мин после введения удлинением латентного периода (табл. 2). В отличие от фенелзина, имипрамин продолжал уменьшать припадок и на 10-й день хронического введения.

Сутки спустя после последней инъекции в конце 12-дневного курса наблюдалось, как и после окончания введений фенелзина, тенденция к *усилению* припадков.

Последнее наблюдение позволяет предположить, что, если в процессе лечения депрессивных больных появляется склонность к судорожным осложнениям, они связаны скорее со *снижением* концентрации препаратов в крови после подъема, имевшегося вскоре после разового очередного приема лекарства, а не с превышением какого-то критического уровня концентрации. Хотя аудиогенный припадок у крыс является весьма относительной моделью судорожных состояний человека и защитный эффект препаратов на этом экспериментальном объекте говорит об их седативности, а не о собственно противосудорожном действии [4], тем не менее полученные данные могут быть в ограниченной мере использованы для понимания эффектов лекарств у человека.



Таблица 2  
Влияние имипрамина на аудиогенный судорожный припадок у крыс

Препарат и дни введения	Доза в мг/кг	Время от введения (мин)	Кол-во крыс	Сила припадка в баллах	Латентный период в сек
Дистил. вода		60	8	$3,37 \pm 0,26$	$4,7 \pm 0,8$
Имипрамин	10	60	8	$2,25 \pm 0,48$	$6,2 \pm 2,0$
Дистил. вода		60	10	$2,9 \pm 0,35$	$7,8 \pm 1,08$
Люминал	2,5	30	10	$2,2 \pm 0,29$	$10,4 \pm 1,8$
Имипрамин	10	60	10	$2,1 \pm 0,46$	$7,2 \pm 2,0$
Имипрамин + Люминал	10 2,5	60 30	10	$1,5 \pm 0,34^{**}$	$15,2 \pm 2,4^{**}$
Дистил. вода		60	8	$3,75 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,77$
Люминал	2,5	30	8	$2,2 \pm 0,29^*$	$10,4 \pm 1,8^{**}$
Имипрамин	5,0	60	8	$2,6 \pm 0,37^*$	$5,6 \pm 1,5$
Имипрамин + Люминал	5 2,5	60 30	8	$2,37 \pm 0,5^*$	$10,5 \pm 3,0^*$
Дистил. вода		60	7	$2,8 \pm 0,34$	$5,57 \pm 1,3$
Имипрамин	10	60	7	$1,57 \pm 0,3$	$7,0 \pm 1,6$
1-й		60	7	$1,4 \pm 0,2^{**}$	$10,3 \pm 3,3$
5-й		60	7	$1,3 \pm 0,31^{**}$	$13,0 \pm 3,2^*$
10-й		60	7	$3,58 \pm 0,2$	$8,3 \pm 2,4$
12-й		через 24 ч.	7°	$3,4 \pm 0,3$	$5,7 \pm 1,4$
Дистил. вода		60	7		

Продолжение

Препарат и дни вве- дения	Доза в мг/кг	Время от введения (мин)	Кол-во крыс	Сила при- падка в баллах	Латентный период в сек
Дистил. вода		180	6	$3,3 \pm 0,4$	$3,8 \pm 0,6$
Имипрамин	10				
1-й		180	6	$2,8 \pm 0,3$	$4,1 \pm 0,5$
5-й		180	6	$2,8 \pm 0,18$	$7,8 \pm 1,0^*$
10-й		180	6	$2,5 \pm 0,32$	$7,7 \pm 1,4^*$
12-й		через 24 ч	6	$3,7 \pm 0,3$	$8,1 \pm 2,5$
Дистил. вода		180	6	$3,8 \pm 0,28$	$3,0 \pm 1,1$
Дистил. вода		180	6	$3,5 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,6$
Имипрамин	5				
1-й		180	6	$2,7 \pm 0,46$	$4,1 \pm 0,9$
5-й		180	6	$2,8 \pm 0,4$	$5,3 \pm 1,4$
10-й		180	6	$2,7 \pm 0,3$	$4,1 \pm 1,0$
12-й		через 24 ч	6	$3,5 \pm 0,3$	$5,7 \pm 1,4$
Дистил. вода		180	5	$3,2 \pm 0,4$	$4,6 \pm 0,8$

° У одной крысы припадок снят полностью.

Достоверность:

\*  $p < 0,05$

\*\*  $p < 0,01$



Таблица 2

Влияние имипрамина на аудиогенный судорожный припадок у крыс

Препарат и дни введения	Доза в мг/кг	Время от введения (мин)	Кол-во крыс	Сила припадков в баллах	Латентный период в сек
Дистил. вода		60	8	$3,37 \pm 0,26$	$4,7 \pm 0,8$
Имипрамин	10	60	8	$2,25 \pm 0,48$	$6,2 \pm 2,0$
Дистил. вода		60	10	$2,9 \pm 0,35$	$7,8 \pm 1,0$
Люминал	2,5	30	10	$2,2 \pm 0,29$	$10,4 \pm 1,0$
Имипрамин	10	60	10	$2,1 \pm 0,46$	$7,2 \pm 2,0$
Имипрамин + Люминал	10 2,5	60 30	10	$1,5 \pm 0,34^{**}$	$15,2 \pm 2,4^{**}$
Дистил. вода		60	8	$3,75 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,77$
Люминал	2,5	30	8	$2,2 \pm 0,29^*$	$10,4 \pm 1,8^{**}$
Имипрамин	5,0	60	8	$2,6 \pm 0,37^*$	$5,6 \pm 1,5$
Имипрамин + Люминал	5 2,5	60 30	8	$2,37 \pm 0,5^*$	$10,5 \pm 3,0^*$
Дистил. вода		60	7	$2,8 \pm 0,34$	$5,57 \pm 1,3$
Имипрамин	10	60	7	$1,57 \pm 0,3$	$7,0 \pm 1,6$
1-й		60	7	$1,4 \pm 0,2^{**}$	$10,3 \pm 3,3$
5-й		60	7	$1,3 \pm 0,31^{**}$	$13,0 \pm 3,2^*$
10-й		60	7	$3,58 \pm 0,2$	$8,3 \pm 2,4$
12-й		через 24 ч.	7	$3,4 \pm 0,3$	$5,7 \pm 1,4$
Дистил. вода		60	7		



## Продолжение

Препарат и дни вве- дения	Доза в мг/кг	Время от введения (мин)	Кол-во крыс	Сила при- падка в баллах	Латентный период в сек
Дистил. вода	10	180	6	$3,3 \pm 0,4$	$3,8 \pm 0,6$
Имипрамин					
1-й		180	6	$2,8 \pm 0,3$	$4,1 \pm 0,5$
5-й		180	6	$2,8 \pm 0,18$	$7,8 \pm 1,0^*$
10-й		180	6	$2,5 \pm 0,32$	$7,7 \pm 1,4^*$
12-й		через 24 ч	6	$3,7 \pm 0,3$	$8,1 \pm 2,5$
Дистил. вода	5	180	6	$3,8 \pm 0,28$	$3,0 \pm 1,1$
Дистил. вода		180	6	$3,5 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,6$
Имипрамин					
1-й		180	6	$2,7 \pm 0,46$	$4,1 \pm 0,9$
5-й		180	6	$2,8 \pm 0,4$	$5,3 \pm 1,4$
10-й		180	6	$2,7 \pm 0,3$	$4,1 \pm 1,0$
12-й		через 24 ч	6	$3,5 \pm 0,3$	$5,7 \pm 1,4$
Дистил. вода		180	5	$3,2 \pm 0,4$	$4,6 \pm 0,8$

° У одной крысы припадок снят полностью.

Достоверность:

\*  $p < 0,05$

\*\*  $p < 0,01$



В свете сказанного выше заслуживает внимания процедура приема антидепрессантов больными, обнаружившими склонность к электроэнцефалографическим и/или клиническим судорожным проявлениям. Не уменьшатся ли последние, если суточную дозу антидепрессанта разделить на большее число приемов с тем, чтобы постоянно поддерживать какую-то минимальную концентрацию и избежать резкого спада концентрации ниже уровня критического для возникновения судорог?

Отмеченный синергизм между имипрамином и люминалом (табл. 2) в противосудорожном действии может помочь объяснению того факта, что антидепрессанты не ухудшают лечения у больных эпилепсией, получающих противосудорожную терапию [2]. Вероятно, что при назначении больному эпилепсией антидепрессанта или нейролептика дозу получаемого им противосудорожного средства можно осторожно несколько уменьшить. Это предположение требует клинической проверки.

Антидепрессанты амитриптилин и хлорацизин, как и фенелзин и имипрамин, уменьшают силу припадков и удлиняют латентный период (табл. 3). Это противосудорожное действие не специфично для антидепрессантов. Им обладают, как показывает табл. 3, также нейролептик аминазин и холинолитик амизил.

Связано ли противосудорожное действие всех испытанных в работе препаратов с каким-то одним их качеством (например: с угнетающим действием или с холинолитичностью), или осуществляется различными механизмами, неизвестно. Для ответа на этот вопрос необходимы дальнейшие эксперименты и, в частности, оценка влияния препаратов на других моделях судорожных состояний у животных (электросудорогах, коразоловых судорогах и др.).

### Заключение

У крыс с аудиогенной эпилепсией имипрамин при однократном (5 мг/кг) и хроническом (10 мг/кг ежедневно, в течение 10 и 12 дней) введении ослаблял судорожные припадки и удлинял латентный период. Противосудорожное действие оказывали при разовом и хро-



Таблица 3

Влияние амитриптилина, хлорацизина, аминазина и амизила на аудиогенный судорожный припадок у крыс

Препарат и дни введения	Доза в мг/кг	Время от введения в мин	Кол-во крыс	Сила при- падка в баллах	Латентный период в сек	Снят припадок (кол-во крыс)
Дистил. вода	10	60	11	$3,54 \pm 0,16$	$3,64 \pm 0,84$	
Амитриптилин						
1-й		60	11	$2,27 \pm 0,23^{***}$	$7,0 \pm 1,4$	0
5-й		60	11	$1,8 \pm 0,25^{***}$	$11,2 \pm 2,0^{**}$	1
10-й		60	11	$2,4 \pm 0,28^{**}$	$7,27 \pm 1,7$	0
12-й		через 24 ч	11	$2,63 \pm 0,4$	$5,36 \pm 0,9$	0
Дистил. вода		60	11	$3,36 \pm 0,13$	$5,36 \pm 0,9$	0
Дистил. вода	10	60	9	$3,66 \pm 0,23$	$5,77 \pm 1,11$	0
Хлорацизин						
1-й		60	9	$2,33 \pm 0,33^{**}$	$6,77 \pm 1,21$	0
5-й		60	9	$1,66 \pm 0,33^{***}$	$15,56 \pm 2,52^{***}$	0
10-й		60	9	$1,77 \pm 0,28^{***}$	$12,33 \pm 1,16^{***}$	0
12-й		через 24 ч	9	$2,55 \pm 0,44$	$11,0 \pm 2,03^*$	0
Дистил. вода		60	9	$3,33 \pm 0,44$	$7,66 \pm 1,28$	0
Дистил. вода	10	60	10	$3,9 \pm 0,1$	$5,4 \pm 0,9$	0
Аминазин						
1-й		60	10	$2,66 \pm 0,5^{***}$	$12,5 \pm 2,3^{**}$	4
5-й		60	10	$3,0 \pm 0,4^*$	$13,8 \pm 3,6^*$	4
10-й		60	10	$3,4 \pm 0,38$	$9,8 \pm 4,1$	5
12-й		через 24 ч	10	$2,7 \pm 0,5^{**}$	$6,7 \pm 1,05$	0
Дистил. вода		60	10	$3,3 \pm 0,48$	$8,4 \pm 2,6$	0
Дистил. вода	10	60	10	$3,9 \pm 0,1$	$3,1 \pm 0,7$	
Амизил						
1-й		60	10	$2,9 \pm 0,17^{***}$	$5,0 \pm 1,08$	0
5-й		60	10	$3,0 \pm 0,25^{**}$	$6,9 \pm 1,8^*$	0
10-й		60	10	$3,5 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,91$	0
12-й		через 24 ч	10	$3,2 \pm 0,36$	$4,3 \pm 1,06$	0
Дистил. вода		60	10	$3,4 \pm 0,4$	$5,3 \pm 1,2$	0

Достоверность:

\*  $p < 0,05$

\*\*  $p < 0,01$

\*\*\*  $p < 0,001$



ническом введении амитриптилин, хлорацизин, фенелзин, аминазин и амизил (все в дозе 10 мг/кг).

Имипрамин (10 мг/кг) усиливал противосудорожное действие люминала (2,5 мг/кг).

Через сутки после последней инъекции имипрамина и фенелзина в хроническом опыте наблюдалось усиление припадков (в сравнении с исходной картиной перед началом введения препаратов).

Обсуждено возможное практическое значение полученных экспериментальных данных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Банщиков В. М., Столяров Г. В. Тр. I Моск. мед. ин-та, 1964, т. 34, 363.
2. Беляев В. П. Тр. Ленингр. науч.-исслед. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева, 1966, т. XXXIV, 263.
3. Лапин И. П. Ж. невропатол. и психиатр. (Москва), 1963, 4, 613.
4. Хаунина Р. А., Прахье И. В. Патол. и экспер. терап., 1966, 6, 72.
5. Arneson G. A. Amer. J. Psychiatr., 1961, 117.
6. Babbini M., Bertucelli L., Montanaro N. Lavoro neuropsychiat., 1964, 34, 403.
7. Baruk H., Launay J. Ann. Medicophysiol., 1961, 119, 339.
8. Gambs A., Marinier R. J. Med. Lyon., 1961, 42, 1938.
9. Gattuso R., Piccione S., Cassarino P. Acta neurol., 1964, 19, 5, 659.
10. Heymans C., et al. Med. Monatsschr., 1964, 18, 5, 220.
11. Leon C. A. Amer. J. Psychiatr., 1961, 118, 455.
12. Piette Y. et al. Arch. int. pharmacodyn., 1963, 1—2, 144.
13. Sharp W. L. Amer. J. Psychiatr., 1960, 117, 458.
14. Shaw E. B. et al. Pediatrics, 1959, 3, 485.

#### INFLUENCE OF ANTIDEPRESSANTS ON AUDIOGENIC SEIZURES IN RATS

*I. V. Prakhie, I. P. Lapin, R. A. Khaunina*

In special strain of rats, highly sensitive to audiogenic stimulation, imipramine in acute (5 mg/kg) and chronic (10 mg/kg, daily, for 10 and 12 days) experiments weakened the seizures and increased latency of convulsions. Anticonvulsant activity exhibited also acute and chronic chloracizine, phenelzine and benactyzine (all in a dose of 10 mg/kg):



Imipramine (10 mg/kg) enhanced anticonvulsant effect of phenobarbital.

One day after the last injection of imipramine and phenelzine in chronic experiment it was aggravation of seizures (as compared with initial scores before the treatment).

The possible role the data reported for the psychiatric practice is briefly discussed.

---



Сдано в набор 2/IV 1968 г. Подписано к печати 19/VII 1968 г.  
печ. л. 17<sup>3</sup>/<sub>4</sub>. М-35306. Тираж 1000 экз. Формат 84×108<sup>1</sup>/<sub>32</sub>.  
Цена 2 р. 30 коп. Заказ № 313.

---

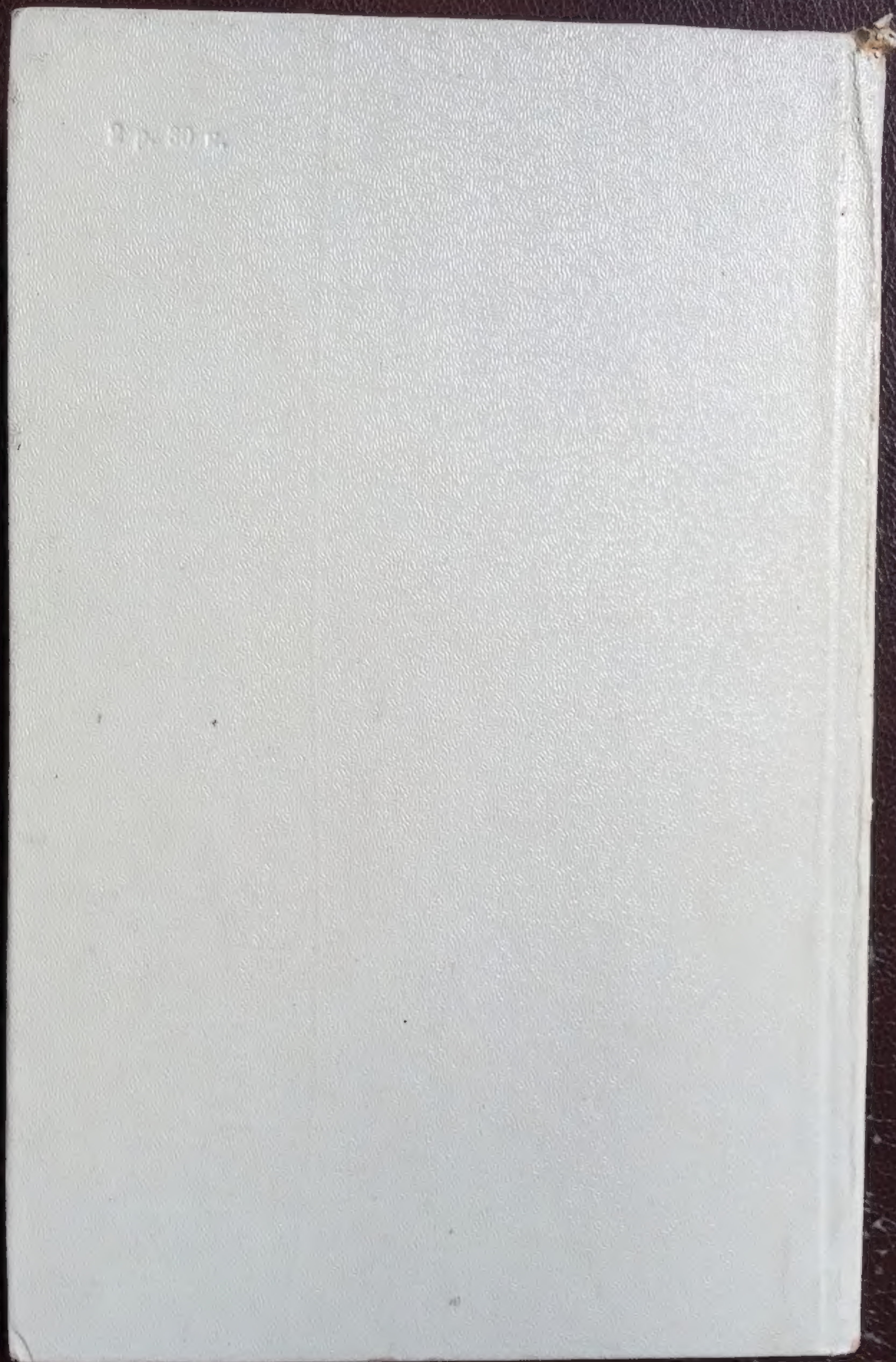
Фабрика «Детская книга» № 2 Росглавполиграфпрома Комитета по  
печати при Совете Министров РСФСР. Ленинград, 2-я Советская, 7.



19/VII 1968 г.  
мат 84×108<sup>1</sup>/<sub>32</sub>.

ма Комитета по  
-я Советская, 7.







ВЪВЕДЕНІЕ